

09/58244

PCT/JP98/06002 6

28.12.98

日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application:

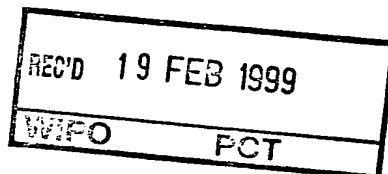
1997年12月26日

出願番号  
Application Number:

平成 9年特許願第367538号

出願人  
Applicant(s):

持田製薬株式会社

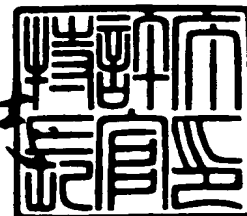


PRIORITY DOCUMENT

1999年 2月 5日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

伴佐山建



出証番号 出証特平11-3002705

【書類名】 特許願

【整理番号】 MD0479

【提出日】 平成 9年12月26日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/00

【発明の名称】 環状アミノ基を有する芳香族化合物またはその塩

【請求項の数】 9

【発明者】

【住所又は居所】 東京都新宿区四谷一丁目7番地

持田製薬株式会社

内

【氏名】 西田 英光

【発明者】

【住所又は居所】 東京都新宿区四谷一丁目7番地

持田製薬株式会社

内

【氏名】 宮崎 豊

【発明者】

【住所又は居所】 東京都新宿区四谷一丁目7番地

持田製薬株式会社

内

【氏名】 松末 朋和

【特許出願人】

【識別番号】 000181147

【住所又は居所】 東京都新宿区四谷一丁目7番地

【氏名又は名称】 持田製薬株式会社

【代表者】 持田 英

【代理人】

【識別番号】 100080159

【郵便番号】 101

【住所又は居所】 東京都千代田区岩本町3丁目2番2号

千代田岩本

ビル4階

【弁理士】

【氏名又は名称】 渡辺 望稔

【電話番号】 3864-4498

【選任した代理人】

【識別番号】 100090217

【郵便番号】 101

【住所又は居所】 東京都千代田区岩本町3丁目2番2号

千代田岩

本ビル4階

【弁理士】

【氏名又は名称】 三和 晴子

【電話番号】 3864-4498

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 006910

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9715033

【特許請求の範囲】

下記式（I）で示される化合物又はその塩。

$$\begin{array}{c}
 \text{G}_2=\text{G}_3 \\
 \text{G}_1 \diagup \quad \diagdown \text{G}_4 \\
 (\text{R}_1)_m
 \end{array}
 \begin{array}{c}
 \text{R}_2 \quad \text{R}_3 \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{N} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{R}_4 \quad \text{R}_5
 \end{array}
 \text{X}-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}
 \begin{array}{c}
 \text{R}_6 \quad \text{R}_7 \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{N} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{R}_8 \quad \text{R}_9
 \end{array}
 \text{Z}_1-\text{Z}_2-\text{Q}$$

(I)

(式中、 $G_1$ 、 $G_2$ 、 $G_3$ 、 $G_4$  は独立にCH又はNであり；X、Yは独立にCH又はNであり； $Z_1$  は式 $-SO_2-$ または $-CH_2-$ で示される基であり； $Z_2$  は単結合、低級アルキレン基、低級アルケニレン基もしくは低級アルキニレン基であり；Qは置換されていてもよいアリールもしくは置換されていてもよいヘテロアリール基であり； $R_1$  はA群（水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノー若しくはジー置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、環状アミノ基、フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、ベンゾイル基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキルチオカルボニル基、水酸基もしくはモノー若しくはジー置換低級アルキルカルバモイル基）から任意に選ばれる置換基であるか、酸素原子として $G_1 \sim G_4$  の何れかのNとNオキシド基を形成するか、または、A群の置換基により任意数だけ置換されていてもよい、低級アルキル基、低級アルコキシ基もしくは低級アルケニル基であり； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  および $R_9$  は、それぞれが結合している環上の炭素原子と一緒になってカルボニル基を形成するか、水素原子、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノーもしくはジー低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルボニルアルキル

カルバモイル基、低級アルコキシカルボニルアルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、モルホリノカルボニル基、ピペラジン-1-イルカルボニル基、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル基、N-フェニルカルバモイルもしくは式  $\text{-CONH(CH}_2\text{)}_p\text{S(O)}_q\text{R}_{10}$  または  $\text{CONH(CH}_2\text{)}_r\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$  で示される基であり； $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{11}$  および  $\text{R}_{12}$  は独立に水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルキルフェニル基（ここで  $\text{R}_2 \sim \text{R}_9$  までの置換基において環状の置換基が存在する場合には、当該環状基は1ないし2個の低級アルキル基で置換されていてもよい）であり； $m$ 、 $n$  は独立に0～3の整数、 $p$  は0～4の整数、 $q$  は0～2の整数、 $r$  は1～4の整数である。ただし  $X$ 、 $Y$  がともに  $N$  であり  $n$  が2もしくは3であり  $Z_1$  が  $\text{-CH}_2\text{-}$  のとき、 $\text{R}_6$  と  $\text{R}_8$  との一组或いは  $\text{R}_7$  と  $\text{R}_9$  との一组において同時にカルボニル基であるものを除く）。

【請求項2】

前記Qにおける置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基がB群〔ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメタンシルホニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノー若しくはジ-置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、環状アミノ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキルチオカルボニル基、低級アルキルシルホニル基、低級アルキルスルフィニル基、水酸基、モノー若しくはジ-置換低級アルキルカルバモイル基、スルファモイルもしくはカルバモイルで置換されていてもよいアミジノ基、式  $\text{-NHCR}_{13}\text{-NHR}_{14}$  （式中、 $\text{R}_{13}$  はシアノ基で置換されていてもよいイミノ基もしくは  $\text{=CHNO}_2$  基であり、 $\text{R}_{14}$  は水素原子もしくはメチル基である）、フェニル基、フェノキシ基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールオキシ基、フェニル  $\text{S(O)}_t$  もしくはヘテロアリール  $\text{S(O)}_t$  で示される基（式中  $t$  は0～2の整数を示す）であり、B群中のヘテロアリール基は4個以下の酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子を含む5ないし6員の芳香族単環基であり、ここでB群

中の全ての芳香族環についてはC群の置換基（ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、アミノ基、モノー若しくはジー置換低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、ニトロ基、カルボキシ基、モノー若しくはジー置換低級アルキルカルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基）の任意の1～3個で置換されていてもよい]の置換基、またはB群の置換基により任意数置換されていてもよい低級アルキル基から選ばれる、任意の組合せの1～4個の基で置換されていてもよいアリール基もしくは同様に置換されていてもよいヘテロアリール基である請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項3】

$G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  のうち少なくとも1つがNである請求項1または請求項2記載の化合物またはその塩。

【請求項4】

$G_1$  がN、 $m$ が0～2、 $n$ が1であり、 $Z_1$  が $-SO_2-$ である請求項3記載の化合物またはその塩。

【請求項5】

$G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  は何れもCHである請求項1または請求項2記載の化合物又はその塩。

【請求項6】

請求項1～5記載のいずれか1項記載の化合物又はその塩の少なくとも1つを有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項7】

活性化血液凝固第X因子阻害剤である請求項6記載の医薬組成物。

【請求項8】

抗凝固剤である請求項6記載の医薬組成物。

【請求項9】

血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防及び／又は治療剤である請求項6記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬、とりわけ活性化血液凝固第X因子（以下F Xa と記す）阻害剤として有用であり、強力な抗凝固作用を示す経口投与可能な環状アミノ基を有する芳香族化合物又はその塩に関する。

## 【0002】

## 【従来技術】

近年、生活習慣の欧米化、人工の高齢化等に伴い虚血性心疾患をはじめ多くの心・血管病変、とくに心筋梗塞、脳血栓症、肺塞栓症、末梢動・静脈閉塞症等の血栓塞栓性疾患は年々増加し、その治療の社会的重要性は益々高まっている。かかる血栓症の治療および予防において、抗凝固療法は抗血小板療法や線溶療法とともに内科的治療法の一つになっている。そして、血栓症の治療および予防には、長期投与に耐えうる安全性と確実かつ適切な抗凝固活性の発現が必須である。

## 【0003】

従来、凝固能亢進に基づく血栓症の予防・治療目的で、ワーファリンやヘパリン等の抗凝固剤が用いられてきたが、出血の危険性や他剤との相互作用等、多くの欠点が指摘されている。とりわけワーファリンは、唯一の経口抗凝固剤として世界中に汎用されているが、作用機序に基づく特性から、薬効発現濃度域が狭いにもかかわらず効果発現までに長時間を要するうえ、血中半減期が36時間と非常に長く、さらに薬効用量の個人差が非常に大きい等の理由から抗凝固能のコントロールが難しく（ニューイングランドジャーナルオブメディスン（N. Eng. J. Med.） 324（26）1865-1875、1991）、副作用である出血を防止するために頻繁なモニタリングが必要であり、さらに悪心、嘔吐、下痢、脱毛等の副作用も多いなど、臨床的には非常に使用しづらい薬物である。一方、ヘパリンは、静脈内投与で使用する抗凝固剤として世界中に汎用されているが、直接トロンピンを阻害するため出血の危険性が高く、ワーファリンと同様に頻繁なモニタリングが必要であり、さらに作用機序に基づく特性から、アンチトロンピンIII が低下している場合、十分な凝固阻害効果が期待されない等、臨床的には非常に使用しづ

【0004】

血液凝固カスケードは外因系あるいは内因系凝固カスケードが活性化することにより開始するタンパク質限定分解の連鎖反応であり、いったん活性化されるとこの反応は雪だるま式に増幅する。この血液凝固カスケードの最終段階はトロンビンによるフィブリノーゲンのフィブリンへの転化であるため、近年抗トロンビン剤の開発も行なわれてきたが、直接トロンビンを阻害する薬物は出血傾向を来す危険のあることが知られている。更に、経口投与でのバイオアベイラビリティが低く、いまだかつて経口投与可能なトロンビン阻害剤として製品化がなされたものはない。

F X a は凝固カスケードの上流に位置し、外因系および内因系凝固カスケードの合流点に位置するKey Enzymeであり、1分子のF X a が1分間に約100分子のトロンビンを生産することが知られている。このため、F X a 阻害剤はトロンビン阻害剤よりも効率的に凝固カスケードを阻害できる可能性がある（トロンボシスリサーチ（Thrombosis Research）19巻、339 - 349 頁、1980年；メビオ（Me bio）14巻、8号、1997年）。

FXa阻害作用を示す化合物として、芳香族アミジン誘導体、とりわけアミジノナフチル誘導体を開示した公報として、特開平5-208946号公報やWO96/16940号公報があり、或いはアミジノフェニル基を有する環状ウレア化合物を開示したWO97/38984号公報等がある。しかし、何れも開発中であり、いまだ上市されるには至っていない。また、バイオアベイラビリティが低いうえ、アミジノ基にともなう血圧低下および呼吸不全等の副作用が生じないか懸念される。

なお、特開平5-208946号公報の化合物について、FXa阻害作用によるインフルエンザウイルスの増殖阻害活性に基づくインフルエンザウイルスの感

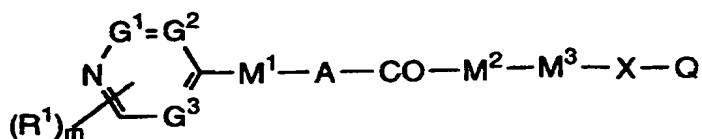


染予防・治療剤としての用途が開示されている。

また、FXa阻害剤として1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル基に代表されるアミノ複素環基を有する化合物を開示した特許として、WO96/10022号公報に、

【0008】

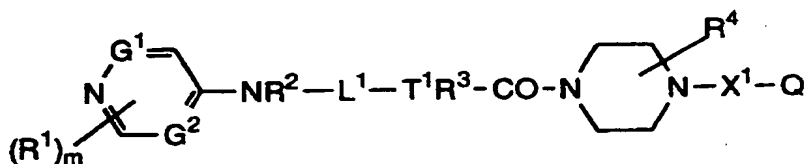
【化2】



(式中の置換基の定義は省略) や、WO97/29104号公報に、

【0009】

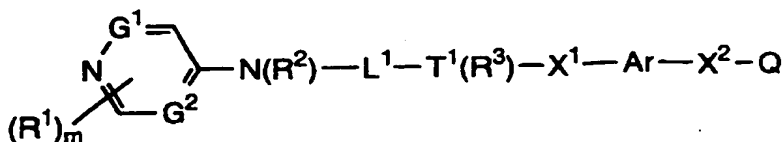
【化3】



(式中の置換記の定義は省略) があり、或いは、WO97/28129号公報に

【0010】

【化4】



(式中、中略、Arはフェニレン、または5員もしくは6員の単環で窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を3つまで含む芳香族複素環であり  
 ... (Ar is phenylene, or a 5- or 6-membered monocyclic heteroaryl ring co

ntaining up to 3 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur, ... ) 以下略) がある。

#### 【0011】

これらの特許に開示された化合物の一部は、オキシドスクワレンシクラーゼの阻害活性を有することも報告されている (WO97/06802号、WO97/28128号の各公報)。しかし、これらの化合物は現時点では医薬品として上市されるには至っていない。更に上記5つの特許に関しては、非常に幅広い化合物がクレームされているが、ピペラジン環もしくはピペリジン環の組み合わせからなる2つの環をつなぐ架橋基にはカルボニル基の存在が必須であり、アルキレン基のみで架橋された誘導体もしくは2つの環が単結合により直接結合した誘導体は皆無である。

#### 【0012】

なお、血小板凝集阻害剤として1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル基に代表されるアミノ複素環基を有する化合物を開示した特許も数多く出願されている。例えばWO94/22834号、WO94/22835号、WO96/38416号、EP718287号、WO96/24581号、WO96/19223号の各公報が挙げられる。しかしながらこれらの公報の化合物は、GPIIb/IIIaの阻害をターゲットとしているため、アミノ複素環とは反対側の分子末端の側鎖に脂肪族カルボキシル基或いは同アルコキシカルボニル基等を配した構造上の特徴を有している。これらの化合物についてFXaの阻害活性は報告されていない。

#### 【0013】

また、特開昭63-23874号公報には、分子内に2, 6-もしくは3, 5-ピペラジンジオンとピペラジンとを式-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で結合させた(nは2~4)抗精神病活性を有する特定の化合物が開示されているが、血液凝固に関する開示はない。

#### 【0014】

#### 【発明が解決しようとする課題】

かかる状況下において、抗凝固薬として、他剤との相互作用がなく、出血の危

険性の低い等の理由で副作用が少なく、用量反応性にすぐれている等の点において、少なくともこれらの1つ以上を解決した経口投与可能な薬剤、即ち临床上使い勝手の良い抗凝固薬が切望されている。

【0015】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記の課題を解決すべく、優れたFXa阻害作用を有する化合物の提供を目的として鋭意研究した結果、環状アミノ基を有する芳香族化合物において、ピペラジン環もしくはピペリジン環の組み合わせからなる2個の環を相互にアルキレンで架橋するかもしくは単結合により直接結合した化合物が、特に一方のピペラジン環もしくはピペリジン環の窒素原子に式 $-Z_1-Z_2-Q$ で示される基が置換した化合物が極めて優れたFXa阻害作用を有することを見出して本発明を完成した。

【0016】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。本発明は、後述する式(I)で示される環状アミノ基を有する芳香族化合物またはその塩に関する。

具体的には、本発明の第1の態様は、後述する式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩である。

【0017】

本発明の第2の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物である。

本発明の第3の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする活性化血液凝固第X因子(FXa)阻害剤である。より詳しくは、特異的なFXa阻害剤である。また、経口投与可能なFXa阻害剤であり、さらに経口投与可能な特異的なFXa阻害剤である。

【0018】

本発明の第4の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする抗凝固剤である。

本発明の第5の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする血栓または塞栓によって引き起こされる疾病の予防及び／または治療剤である。

本発明の第6の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする抗凝固剤の有効な疾患の予防及び／または治療剤である。

【0019】

本発明の第7の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするFXa阻害が有効な疾病の予防及び／または治療剤である。

本発明の第8の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする心房細動・人工弁あるいは心臓弁膜症に伴う塞栓予防及び／または治療剤である。好ましくはこれらの疾患に伴う脳塞栓症発症の予防剤である。

本発明の第9の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする一過性脳虚血発作予防及び／または治療剤である。とくに再発予防剤である。

【0020】

本発明の第10の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするDICの予防及び／または治療剤である。

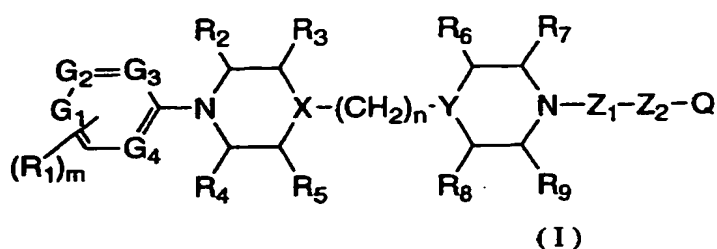
本発明の第11の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするインフルエンザウイルス感染症の予防及び／または治療剤である。

【0021】

本発明化合物は、下記式(I)で示される環状アミノ基を有する芳香族化合物またはその製薬学的に許容される塩である。

【0022】

【化5】



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

$G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  は独立にCH又はNであり、

X, Yは独立にCH又はNであり、

$Z_1$  は式 $-SO_2-$ または $-CH_2-$ で示される基であり、

$Z_2$  は単結合、低級アルキレン基、低級アルケニレン基もしくは低級アルキニレン基であり、

【0023】

$R_1$  はA群(水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノー若しくはジー置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、環状アミノ基、フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、ベンゾイル基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキルチオカルボニル基、水酸基もしくはモノー若しくはジー置換低級アルキルアミノカルボニル基)から任意に選ばれた置換基であるか、酸素原子として $G_1 \sim G_4$ の何れかのNとNオキシド基を形成するか、または、A群の置換基により任意数だけ置換されていてもよい、低級アルキル基、低級アルコキシ基もしくは低級アルケニル基であり、

【0024】

$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  および $R_9$  は、それぞれが結合している環上の炭素原子と一緒にカルボニル基を形成するか、水素原子、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノーもしくはジー低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカル

バモイル基、低級アルコキシカルボニルアルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、モルホリノカルボニル基、ピペラジン-1-イルカルボニル基、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル基、N-フェニルカルバモイルもしくは式  $\text{-CONH(CH}_2\text{)}_p\text{S(O)}_q\text{R}_{10}$  または  $\text{CONH(CH}_2\text{)}_r\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$  で示される基であり； $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{11}$  および  $\text{R}_{12}$  は独立に水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルキルフェニル基（ここで  $\text{R}_2 \sim \text{R}_9$  までの置換基において環状の置換基が存在する場合には、当該環状基は1ないし2個の低級アルキル基で置換されていてもよい）であり、

$m$ 、 $n$  は独立に0～3の整数、 $p$  は0～4の整数、 $q$  は0～2の整数、 $r$  は1～4の整数である。

【0025】

Qは、置換されていてもよいアリールもしくは置換されていてもよいヘテロアリール基であり、Qにおける置換基はB群〔ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメタンスルホニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノー若しくはジ置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、環状アミノ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキルチオカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルフィニル基、水酸基もしくはモノー若しくはジ置換低級アルキルカルバモイル基、スルファモイルもしくはカルバモイルで置換されていてもよいアミジノ基、式  $\text{-NHCR}_{13}\text{-NHR}_{14}$  （式中、 $\text{R}_{13}$  はシアノ基で置換されていてもよいイミノ基もしくは  $\text{=CHNO}_2$  基であり、 $\text{R}_{14}$  は水素原子もしくはメチル基である）、フェニル基、フェノキシ基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールオキシ基、フェニル  $\text{S(O)}_t$  もしくはヘテロアリール  $\text{S(O)}_t$  で示される基（式中  $t$  は0～2の整数を示す）であり、B群中のヘテロアリール基は4個以下の酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子を含む5ないし6員の芳香族単環基であり、ここでB群中の全ての芳香族環についてはC群の置換基（ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、アミノ基、モノー若しくはジ

一置換低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、ニトロ基、カルボキシ基、モノ一若しくはジ一置換低級アルキルカルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基)の任意の1~3個で置換されていてもよい]の置換基、またはB群の置換基により任意数置換されていてもよい低級アルキル基から選ばれる基であり、Qのアリールもしくはヘテロアリールは上記の置換基の任意の組合せの1~4個の基で置換されていてもよい。

## 【0026】

ただし式(I)において、X、YがともにNでありnが2もしくは3でありかつZ1が $-\text{CH}_2-$ のとき、 $\text{R}_6$ と $\text{R}_8$ との一組或いは $\text{R}_7$ と $\text{R}_9$ との一組において同時にカルボニル基であるものは本発明から除かれるものとする。

なお、本発明化合物はピペラジン環とピペリジン環との組み合わせからなる2つの環を有し、その2つの環の架橋基においてカルボニル基を介在していない点、或いは分子の末端においてカルボキシ基あるいはアルコキシカルボニル基等で置換されたアルキル側鎖を持たない点において明確に従来技術で説明した化合物とは異なる。また但し書きによる限定により、特開昭63-23874号公報の化合物とも区別されている。

## 【0027】

また、本発明化合物においてピペラジン環もしくはピペリジン環の架橋において、メチレンで架橋したもの、とりわけピリジン-4-イル基が置換されているものは、その中間体(後述する式(IV)の化合物、特に式(IV)-bにおいて $\text{G}_1$ がN、 $\text{G}_2 \sim \text{G}_4$ がCHの化合物)を安定に取得することが困難であったため、これまでに合成されたことがない。従って上述の先行技術には実に多くの化合物が開示もしくは想定されているにも関わらず、本発明化合物は、最終化合物として取得もしくは想定されていなかった。本発明者らは、反応に工夫を重ね鋭意研究した結果、本発明に示す反応方法により当該中間体を反応性中間体として捕捉し、収率良く最終化合物に導くことに成功した。なお、当該中間体は、本発明の最終化合物以外の有機化合物の合成にも応用が可能である。

## 【0028】

本発明の構造式中の基の定義において、

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

「低級」とは、特に断らない限り、炭素数1ないし6個を有する直鎖または分枝状の炭素鎖を意味する。従って、「低級アルキル基」としては例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基が挙げられるが、なかでも炭素数1ないし3個のものが好ましく、メチル基、エチル基が特に好ましい。

#### 【0029】

「低級アルコキシル基」としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ（アミルオキシ）基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられ、好ましくは炭素数1～3個のものであり、メトキシ基、エトキシ基がとりわけ好ましい。

#### 【0030】

「低級アルコキシカルボニル基」としては、メトシキカルボニル基、エトシキカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトシキカルボニル基、イソブトシキカルボニル基、sec-ブトシキカルボニル基、tert-ブトシキカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオ



キシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数1ないし6個の直鎖または分枝状のアルコールと、カルボキシ基とでエステル形成された基が挙げられる。好ましくは炭素数1ないし3のものが好ましく、メトシカルボニル基、エトキシカルボニル基である。

#### 【0031】

「モノー若しくはジ置換低級アルキルアミノ基」としては、アミノ基の一つ又は二つの水素原子が前記「低級アルキル基」で置換されたアミノ基を意味する。具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、イソヘキシルアミノ基等が挙げられる。また、ジアルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基等、炭素数が1ないし6個の直鎖または分枝鎖のアルキル基でジ置換された対称型のジアルキルアミノ基、並びに、エチルメチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、ブチルメチルアミノ基、ブチルエチルアミノ基、ブチルプロピルアミノ基等の炭素数が1ないし6個の直鎖または分枝鎖のアルキル基で非対称に置換されたジアルキルアミノ基が挙げられる。

#### 【0032】

「環状アミノ基」としては、ピロリジニル基、ピペリジニル基、メチルピペリジニル等の炭素数2ないし6個の分枝鎖を有していても良い環状シクロアルキルアミノ基の他、モルホリノ基、ピペラジニル基等の飽和環状アミノ基が挙げられる。

#### 【0033】

「低級アルキレン基」としては、炭素数が1ないし6個のアルキレン基であり、メチレン基、エチレン基、メチルメチレン基、トリメチレン基、ジメチルメチレン基、テトラメチレン基、メチルトリメチレン基、エチルエチレン基、ジメチルエチレン基、エチルメチルメチレン基、ペンタメチレン基、メチルテトラメチレン基、ジメチルトリメチレン基、トリメチルエチレン基、ジメチルメチレン基、ヘキサメチレン基、メチルペンタメチレン基、ジメチルテトラメチレン基等が

【 0 0 3 4 】

「低級アルケニレン基」としては炭素数が 1 ないし 6 個のアルケニレン基であり、ビニレン基、プロペニレン基、イソプロペニレン基、2-ブテニレン基、1, 3-ブタジエニレン基等が挙げられ、好ましくはビニレン基である。

「低級アルキニレン基」としては、エチニレン基、プロピニレン基が挙げられる。

【0035】

「低級アルカノイル基」としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等が挙げられ、好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基である。

【0036】

「低級アルカノイルアミノ基」としては、アミノ基の水素原子が、上記の低級アルカノイル基で置換されている基であり、例えばホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基、ヘキサノイルアミノ基等が挙げられ、好ましくはアセチル基、アミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基である。

【0037】

「低級アルキルチオ基」としてはメルカプト基の水素原子が前期「低級アルキル基」で置換された基が挙げられ、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等挙げられる。

【0038】  
「アリール基」としては、特に断らない限り、具体的にはフェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、アントリル基等の炭素数6～14個の単環もしくは縮合環

の炭化水素環アリール基であり、好ましくはフェニル基、ナフチル基、ビフェニル基である。

#### 【0039】

「ヘテロアリール基」としては、特に断らない限り、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、1, 2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、インドリル基、イミダゾピリジル基、オキサゾロピリジル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基、ナフチリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンゾオキサジニル基、ベンゾチアジニル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、フラザニル基、チアジアゾリル基、テトラゾリル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチエニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基等の、酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子からなるヘテロ原子等を1ないし4個有する単環もしくは縮合環のヘテロアリール基が挙げられる。

#### 【0040】

「低級アルキルチオカルボニル基」は、先の「低級アルカノイル基」のカルボニル基をチオカルボニル基に変えたものであり、例えば、メチルチオカルボニル基、エチルチオカルボニル基、プロピルチオカルボニル基等が挙げられる。

#### 【0041】

「モノーもしくはジー低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基」とは、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基等が挙げられる。

#### 【0042】

「低級アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基」とは、上記説明中の「モノーもしくはジー低級アルキル置換カルバモイル基」のアルキル基において、先

の「低級アルコキシカルボニル基」が置換された基であり、例えば、メトキシカルボニルメチルカルバモイル基、エトキシカルボニルメチルカルバモイル基、エトキシカルボニルエチルカルバモイル基等が挙げられる。

【0043】

「低級アルコキシカルボニルアルキル基」とは、先の「低級アルコキシカルボニル基」で置換された低級アルキル基を示し、例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルエチル基等が挙げられる。

【0044】

「ヒドロキシ低級アルキル基」とは、先の「低級アルキル基」における水素原子1又は2個をヒドロキシル基で置換した基であり、例えばヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2,3-ジヒドロキシプロピル基等が挙げられる。

【0045】

「低級アルコキシ低級アルキル基」とは、先の「低級アルコキシル基」で置換された「低級アルキル基」、具体的には、メトキシメチル基、2-エトキシエチル基である他、更に「低級アルコキシル基」が置換している、2-メトキシエトキシメチル基等も含む。

【0046】

「低級アルキルスルホニル基」とは、先の「低級アルキルチオ基」の硫黄原子をスルホニル基に置き換えたものであり、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基等がある。

【0047】

「低級アルキルスルフィニル基」とは、上記の「低級アルキルチオ基」の硫黄原子をスルフィニル基に置き換えたものであり、メタンスルフィニル基、エタンスルフィニル基、プロパンスルフィニル基などが挙げられる。

【0048】

「ヘテロアリーロキシ基」とは、ヒドロキシル基の水素原子が先述の「ヘテロアリール基」で置換されたものである。

【0049】

本発明化合物中の置換基の定義において好ましいものの態様は以下の通りである。

式(I)の $G_1 \sim G_4$ において、好ましくは、 $G_1, G_2, G_3, G_4$ のうち少なくとも1つがNであり、より好ましくは $G_1$ がNで、 $G_2, G_3, G_4$ がCH; $G_2$ がNで、 $G_1, G_3, G_4$ がCH; $G_3$ がNで、 $G_1, G_2, G_4$ がCH; $G_1, G_2$ がNで、 $G_3, G_4$ がCH; $G_1, G_3$ がNで、 $G_2, G_4$ がCH; $G_1, G_2, G_4$ がNで、 $G_3$ がCH; $G_1, G_3, G_4$ がNで、 $G_2$ がCHのものであり、さらに好ましくは、 $G_1$ がNであり、 $G_2, G_3, G_4$ がCH; $G_1, G_3$ がNであり、 $G_2, G_4$ がCH; $G_1, G_3, G_4$ がNで、 $G_2$ がCHである。なお、上記のいずれの $G_1 \sim G_4$ のNにおいて $R_1$ と一緒にN-オキシドを形成しうるが、 $G_1$ のN-オキシドが好ましい。

#### 【0050】

$R_1$ として好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、アミノ基、メチル基、エチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、アミノメチル基、水酸基、ヒドロキシメチル基、カルバモイル基、或いは $G_1 \sim G_4$ の何れかとともに形成されるN-オキシド基である。

$m$ は好ましくは0, 1, 2, 3であり、さらに好ましくは0, 1, 2である。

#### 【0051】

$R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$  および $R_9$ は、好ましくはそれぞれが結合している環上の炭素原子と一緒にカルボニル基を形成するか、水素原子、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、モノーもしくはジ低級アルキル置換されていてもよりカルバモイル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニルアルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、モルホリノカルボニル基、ピペラジン-1-イルカルボニル基、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル基、N-フェニルカルバモイルもしくはベンジル基、(ここで $R_2 \sim R_9$ までの置換基において環状の置換基が存在する場合には、当該環状基は1ないし2個の低

級アルキル基で置換されていてもよい)であり、

より好ましくは、 $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  はそれぞれ独立して水素原子、メチル基またはエチル基であり、 $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  はそれぞれが結合している環上の炭素原子と一緒にになってカルボニル基を形成するか、水素原子、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、メチル基、エチル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、モルホリノカルボニル基、ピペラジン-1-イルカルボニル基、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル基、N-フェニルカルバモイルもしくは式  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{O})_q\text{R}_{10}$  または、式  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_r\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$  で示される基 ( $R_{10}$ ,  $R_{11}$  および  $R_{12}$  は独立に水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基、もしくはベンジル基、 $p$  は 0、1、2 の整数、 $q$  は 0、1、2、 $r$  は 1、2 が好ましい) であり、ここで  $R_6 \sim R_9$  までの置換基中において環状の置換基が存在する場合には、当該環状基は 1 ないし 2 個のメチル基またはエチル基で置換されていてもよく、

さらに好ましくは、 $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  は何れも水素原子であり、 $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  はそれぞれが結合している環上の炭素原子と一緒にになってカルボニル基を形成するか、水素原子、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、ヒドロキシメチル基、メチル基、エチル基、ピペリジノカルボニル基もしくはベンジル基である。

#### 【0052】

X、Y は独立に CH または N であるが、好ましくは X が CH で Y が CH もしくは N ; X が N で Y が CH、さらに好ましくは X が CH で Y が N である。

$n$  は 0、1、2、3 が好ましく、0、1 がさらに好ましい。

#### 【0053】

Z1 は好ましくは式  $-\text{SO}_2-$  または  $-\text{CH}_2-$  であり、より好ましくは  $-\text{SO}_2-$  である。

$Z_2$  は単結合、低級アルキレン基、低級アルケニレン基が好ましく、

Qにおいてアリール基としては、炭素数6～14個の単環もしくは縮合環の炭化水素環アリール基であるが、フェニル基、ビフェニル基、1-ナフチル基または2-ナフチル基が好ましく、またヘテロアリール基としては、酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子からなるヘテロ原子を1ないし4個有する単環もしくは縮合環のヘテロアリール基であるが、好ましくは、チエニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基、ピリジルフェニル基またはピリジルチエニル基である。これらが置換されうる置換基としては先述のB群の置換基が好ましい。

【0054】

ここで式 $-Z_2-Q$ で示される基としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ビフェニル基、ベンジル基、フェネチル基、スチリル基、2-フェニルエチニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基が好ましく、これらは無置換であるかまたはヒドロキシ基、アミノ基、アミジノ基、スルファモイルアミジノ基、N'-シアノーグアニジノ基、N'-メチル-2-ニトロ-1, 1-エテンジアミノ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メチル基、エチル基、メトキシ基もしくはエトキシ基から任意に選ばれる置換基で1, 2もしくは3個置換されているものが好ましい。

【0055】

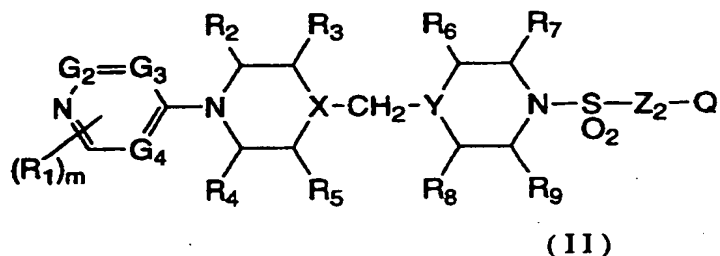
本発明化合物は式(I)の化合物またはその塩であるが、好ましい置換基の組み合わせをもつものの具体例は以下の通りである。

(1) 式(I)において、 $G_1$ 、 $G_2$ 、 $G_3$ 、 $G_4$ のうち少なくとも1つがNである化合物またはその塩が好ましい。

より好ましくは、少なくとも $G_1$ がNであり、mが0～2、nが1であり、Z

$_1$  が  $-\text{SO}_2-$  である化合物またはその塩である。この場合、式 (I) は式 (I I) としても表記される。式 (I I) の他の各置換基の定義は、式 (I) のそれぞれと同義である。

【化 6】



【0056】

さらに好ましくは、 $G_2 \sim G_4$  の組み合わせにおいて、 $G_2$  ,  $G_3$  ,  $G_4$  が C H であるか、 $G_3$  が N、 $G_2$  ,  $G_4$  が C H であるか、 $G_3$  ,  $G_4$  が N、 $G_2$  が C H であり、 $R_1$  が水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、アミノ基、メチル基、エチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、アミノメチル基、水酸基、ヒドロキシメチル基、カルバモイル基、或いは  $G_1 \sim G_4$  の何れかとともに形成される N-オキシド基であり、 $R_2$  ,  $R_3$  ,  $R_4$  ,  $R_5$  はそれぞれ独立に水素原子、メチル基またはエチル基であり、 $R_6$  ,  $R_7$  ,  $R_8$  ,  $R_9$  はそれぞれが結合している環上の炭素原子と一緒になってカルボニル基を形成するか、水素原子、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、メチル基、エチル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、モルホリノカルボニル基、ピペラジン-1-イルカルボニル基、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル基もしくはベンジル基（ここで  $R_6 \sim R_9$  までの置換基中において環状の置換基が存在する場合には、当該環状基は 1 ないし 2 個のメチル基またはエチル基で置換されていてもよい）であり、

X が C H で Y が C H もしくは N ; X が N で Y が C H であり、



$Z_2$  は単結合、低級アルキレン基、低級アルケニレン基であり、

Qはフェニル基、ビフェニル基、1-ナフチル基もしくは2-ナフチル基、チエニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基、ピリジルフェニル基またはピリジルチエニル基であり、これらは、先述のB群の置換基もしくはB群の置換基により1ないし3個置換されていても良い低級アルキル基により、1ないし3個置換されていても良い。

【0057】

とりわけ好ましくは、 $G_1$  がN、 $G_2$  ,  $G_3$  ,  $G_4$  がCHであり、 $R_1$  が水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、アミノ基、メチル基、エチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、アミノメチル基、水酸基、ヒドロキシメチル基、カルバモイル基、或いは $G_1$  とともに形成されるN-オキシド基であり、mは0, 1, 2であり、 $R_2$  ,  $R_3$  ,  $R_4$  ,  $R_5$  は何れも水素原子であり、 $R_6$  ,  $R_7$  ,  $R_8$  ,  $R_9$  はそれぞれが結合している環上の炭素原子と一緒になってカルボニル基を形成するか、水素原子、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、N-(2-エチルチオエチル)カルバモイル基、ヒドロキシメチル基、メチル基、エチル基、ピペリジノカルボニル基もしくはベンジル基であり、XがCH、YがNであり、式- $Z_2$  -Qで示される基が、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ビフェニル基、ベンジル基、フェネチル基、スチリル基、2-フェニルエチニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、ジベンゾフラニル基、キノリル基、イソキノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基または1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基であり、これらの芳香族環は無置換であるか、またはヒドロキシ基、アミノ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、アミジノ

基、スルファモイルアミジノ基、N'-シアノーグアニジノ基もしくはN'-メチル-2-ニトロ-1, 1-エテンジアミノ基から任意に選ばれる置換基で1, 2もしくは3個置換されている化合物もしくはその塩である。

【0058】

(2) また、式(I)において、 $G_1$ 、 $G_2$ 、 $G_3$ 、 $G_4$ は何れもCHである化合物又はその塩も好ましい。

より好ましくは、 $R_1$ が水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、アミノ基、メチル基、エチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、アミノメチル基、水酸基、ヒドロキシメチル基、カルバモイル基、 $m$ は0, 1, 2であり、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ は何れも水素原子であり、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ はそれぞれが結合している環状の炭素原子と一緒にカルボニル基を形成するか、水素原子、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、N-(2-エチルチオエチル)カルバモイル基、ヒドロキシメチル基、メチル基、エチル基、ピペリジノカルボニル基もしくはベンジル基であり、XがCH、YがNであり、式-Z<sub>2</sub>-Qで示される基が、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ビフェニリル基、ベンジル基、フェネチル基、スチリル基、2-フェニルエチニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、ジベンゾフラニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基または1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基であり、これらの芳香族環は無置換であるか、またはヒドロキシ基、アミノ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、アミジノ基、スルファモイルアミジノ基、N'-シアノーグアニジノ基もしくはN'-メチル-2-ニトロ-1, 1-エテンジアミノ基から任意に選ばれる置換基で1, 2もしくは3個置換されている化合物もしくはその塩である。

【0059】

また、本発明化合物は不斉炭素を有する場合があります、本発明化合物には、幾何異性体、互変異性体、光学異性体などの各種の立体異性体の混合物や単離されたものが含まれる。かかる立体異性体の単離、精製は、優先晶出やカラムクロマトグラフィーを用いた光学分割あるいは不斉合成を通じて当業者が通常の技術により為し得ることが出来る。

#### 【0060】

本発明化合物(I)は、酸付加塩を形成する場合がある。また、置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容しうる塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸類、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、ギ酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マンデル酸等の有機カルボン酸類、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸等の有機スルホン酸類、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸類等との酸付加塩；ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、ピリジン、リジン、アルギニン、オルニチン等の有機塩基との塩や、アンモニウム塩等が挙げられる。

#### 【0061】

更に本発明は、化合物(I)の水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形のもの等も含まれる。なお、当然ながら本発明は、後述実施例に記載された化合物に限定されるものではなく、式(I)で示される環状アミノ基を有する芳香族化合物または製薬学的に許容される塩の全てを包含するものである。

#### 【0062】

##### (製造法)

式(I)で表される本発明化合物は、以下に示される製造法により得ることができる。以下の製造法1、製造法2、製造法3および説明中の式(I)、式(I)-a、式(I)-b、式(III)、式(IV)-a、式(IV)-b、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式

(XI)、式(XII)、式(XIII)、式(XIV)、式(XV)、式(XV)-aから(XV)-e、式(XVI)、式(XVII)、式(XVIII)-a、式(XVIII)-b、式(XIX)、式(XX)、式(XXI)および式(XXII)で表される化合物の式中における $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$ ,  $Q$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $m$ ,  $n$ の定義は前記と同一であり、本発明化合物である式(I)で代表される化合物およびその塩の合成は、文献公知または市販の化合物から容易に製造することが可能である式(III)、式(XV)あるいは式(XVI)で表される化合物またはそれらの塩から製造法1、製造法2および製造法3により製造することができる。

【0063】

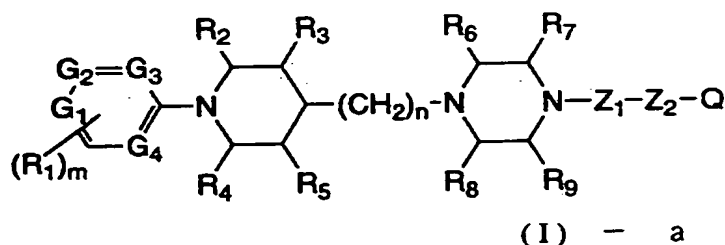
以下、詳細に製造方法を説明する。

# <製造法1>

式(I)で $X=CH$ 、 $Y=N$ の場合の化合物群を式(I)-aで表し、以下に製造法を示す。

【0064】

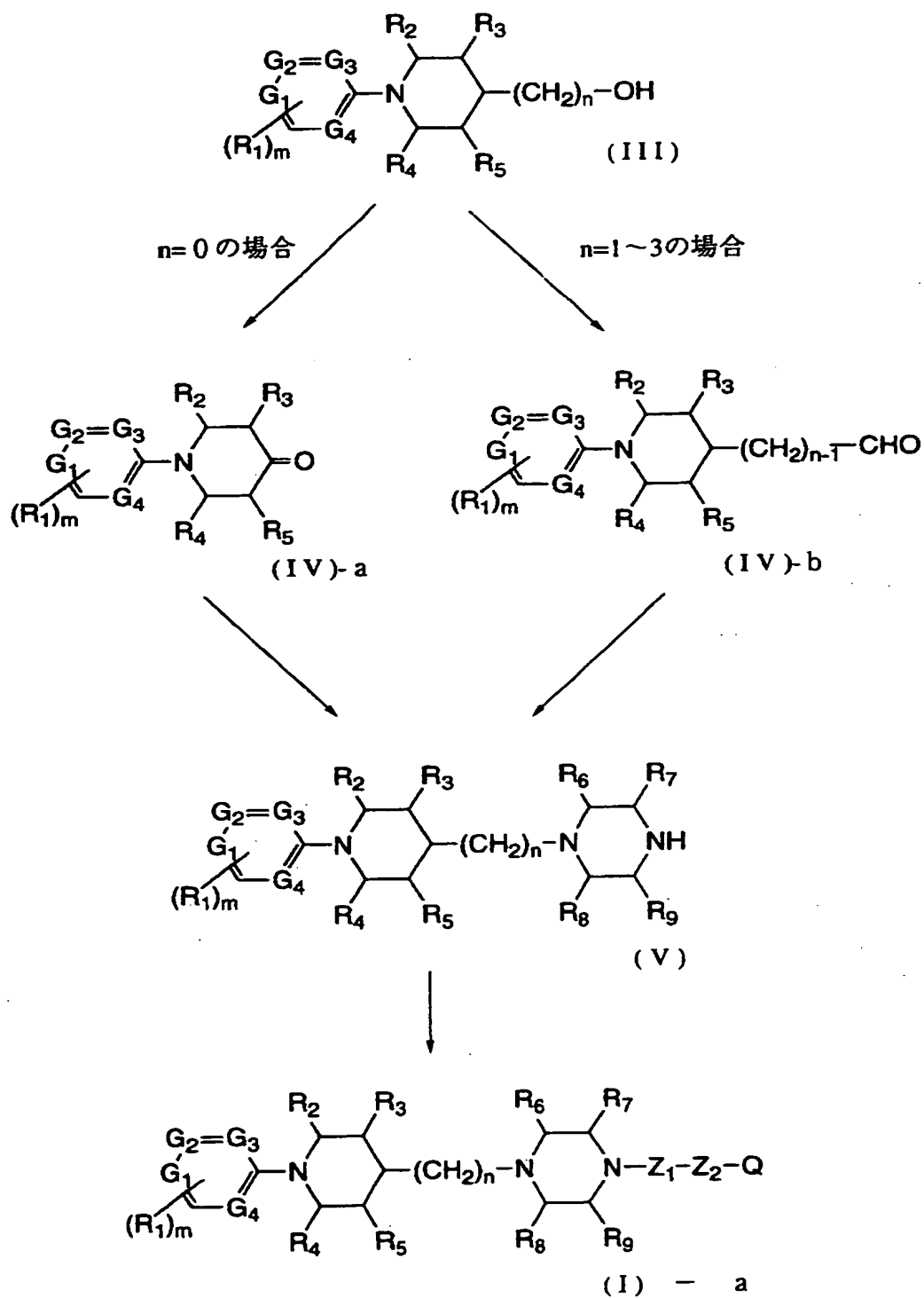
【化7】



(式中における $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$ ,  $Q$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $m$ ,  $n$ の定義は前記と同一である。)で表される化合物は、以下の方法により製造される。製造法1-1に示すように、

【化8】

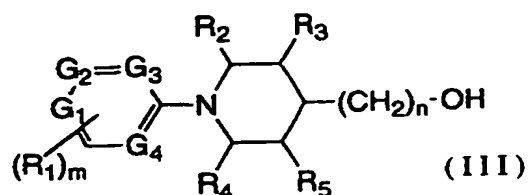
製造法1-1



【0065】

市販品より容易に合成可能な式 (III)

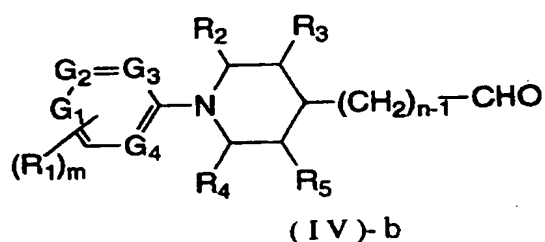
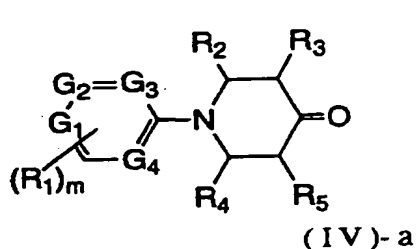
【化9】



(式中、 $R_1$ ,  $G_1 \sim G_4$ ,  $R_2 \sim R_5$ ,  $m$ ,  $n$ は前記と同一の定義を表す) の化合物もしくはその塩の酸化反応を行い、 $n=0$ の場合は、下記式 (IV)-a を、 $n=1 \sim 3$ の場合は下記式 (IV)-b

【0066】

【化10】

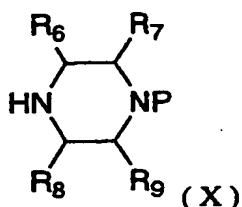


(式中、 $R_1$ ,  $G_1 \sim G_4$ ,  $R_2 \sim R_5$ ,  $m$ は前記と同一の定義を表す。) で表される化合物を得ることができる。以下に、より詳細に製造方法を説明するがこの方法に何ら限定されるものではない。式 (III) の化合物を Swern 酸化 (ジメチルスルホキシド (DMSO) / しょう酸クロリド)、テトラプロピルアンモニウムパールテネート (TRAP) / N-メチルモルホリン-N-オキシド酸化、Corey-Kim 酸化 (N-クロロスクシンイミド (NCS) - ジメチルスルフィド (DMS) 錯体)、ピリジニウムジクロロメート (PDC) 酸化、ピリジニウムクロロクロメート (PCC) 酸化、Jones 酸化 ( $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  /  $\text{Cr(VI)}$  / 硫酸) 等の酸化反応、好ましくは DMSO / しょう酸クロリドを用い、クロロホルム、塩化メチレン、ジクロルエタンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として、 $-78^\circ\text{C}$  から  $-60^\circ\text{C}$  で、好ましくは  $-78^\circ\text{C}$  から  $-65^\circ\text{C}$  で反応が十分進行する時間、具体的には

15分から1時間でSwern酸化を行い、式(IV)-a、式(IV)-bへと導く。次に、式(X)

【0067】

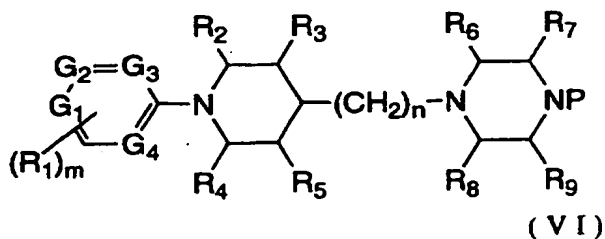
【化11】



(式中、 $R_6 \sim R_9$  は前記と同一の定義を表し、Pはt-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルを代表とするカルバメート類、ホルミル、アセチル、ベンゾイルを代表とするアミド類、ベンジル、アリル、トリチル、メトキシメチルを代表とするアルキル類等の2級アミンの保護基を表す)の化合物とクロロホルム、塩化メチレン、ジクロルエタンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として、酢酸の存在下あるいは非存在下、好ましくは酢酸存在下に、アルゴン雰囲気下、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド、ナトリウムボロハイドライド、リチウムボロハイドライド、ジイソブチルアルミニウムハイドライド、ナトリウムシアノボロハイドライド等の還元剤を用い、 $-78^{\circ}\text{C}$ から室温で、好ましくは氷冷下で反応が十分進行する時間、具体的に3時間から12時間で還元的アミノ化反応を行い、式(VI)

【0068】

【化12】

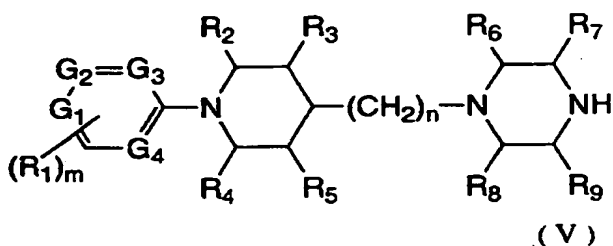


(式中、 $R_1, G_1 \sim G_4, R_2 \sim R_9, P, m, n$  は前記と同一の定義を表す)へと導く。次いで、アニソールの存在下あるいは非存在下、好ましくは存在

下に、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸を用い、アルゴン雰囲気下に、氷冷下から室温で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には3時間から12時間で脱保護反応を行い、式(V)

【0069】

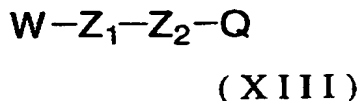
【化13】



(式中、 $R_1$ ,  $G_1 \sim G_4$ ,  $R_2 \sim R_9$ ,  $m$ ,  $n$ は前記と同一の定義を表す) またはその塩へと導く。次に、式(XIII)

【0070】

【化14】



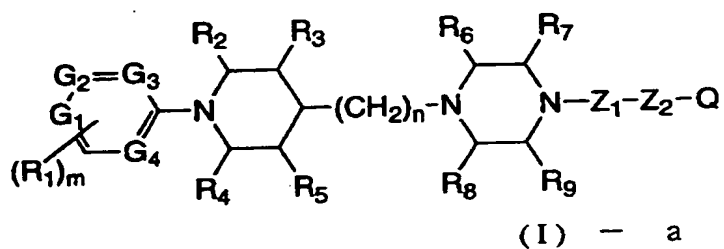
(式中、Wはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基等の脱離基を表わし、 $Z_1$ ,  $Z_2$ , Qは前記と同一の定義を表す) で表される反応性ハロゲン誘導体と、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基またはトリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジアルキルアニリン等の有機塩基、好ましくはトリエチルアミンを用いて、溶媒としてアセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド(DMF)等の極性溶媒、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン(THF)に代表されるエーテル系溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として用い、アルゴン雰囲気下で、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には1時間



から12時間で反応を行い、式(I)-a

【0071】

【化15】



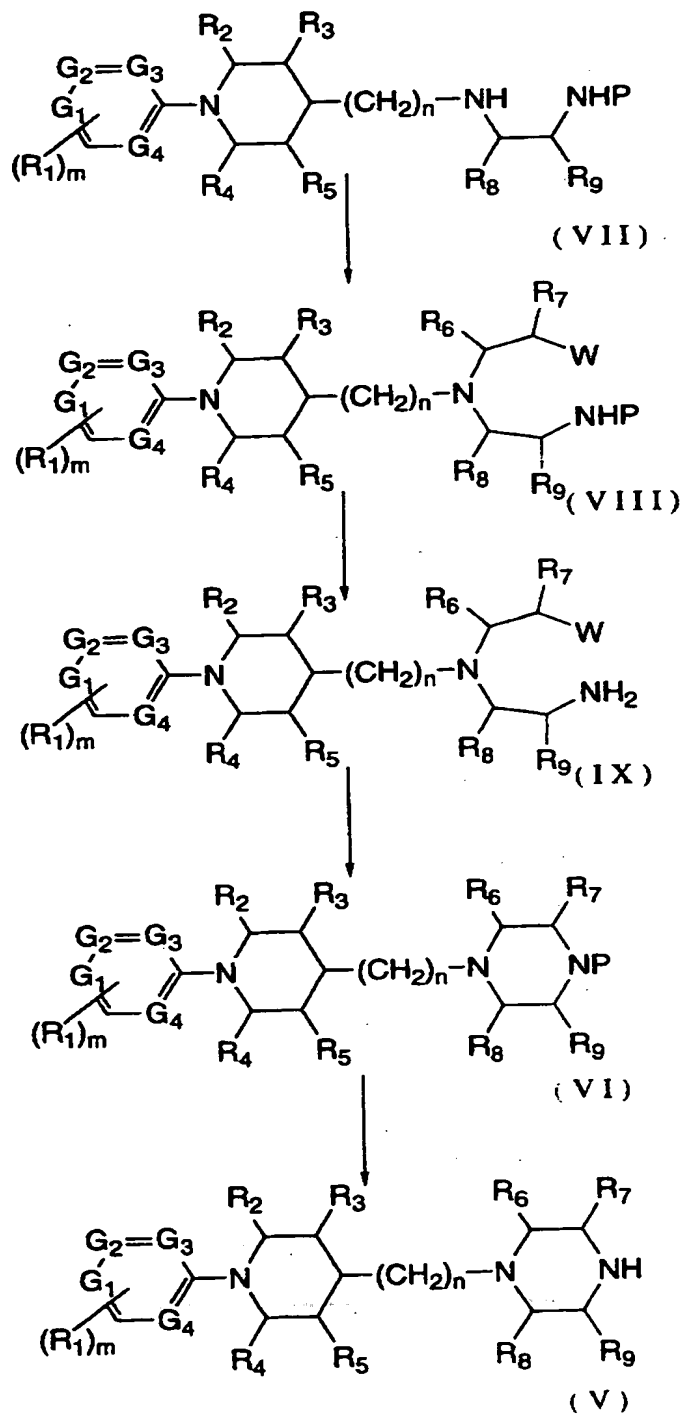
(式中、 $R_1$ ,  $G_1 \sim G_4$ ,  $R_2 \sim R_9$ ,  $Q$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $m$ ,  $n$ は前記と同一の定義を表す) またはその塩を製造することができる。

【0072】

あるいは、製造法1-2に記載した方法で製造できる。

【化16】

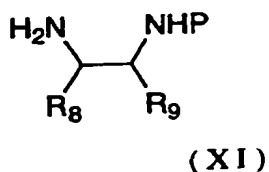
製造法1-2



式 (IV) - aあるいは式 (IV) - bの化合物と式 (XI)

【0073】

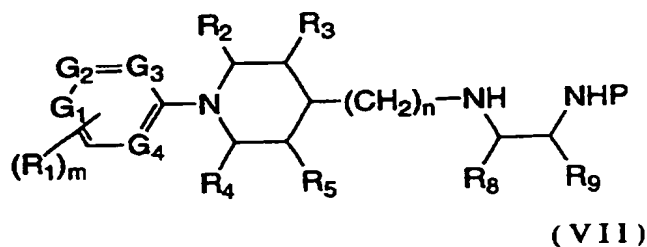
【化17】



(式中、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $P$ は前記と同一の定義を表す)の化合物とから、上記に示した式(IV) - aあるいは式(IV) - bと式(X)の化合物から式(VI)の化合物を得る反応と同様の方法で式(VII)

【0074】

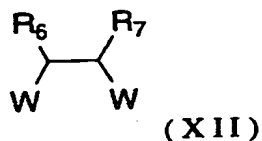
【化18】



(式中、 $R_1$ 、 $G_1 \sim G_4$ 、 $R_2 \sim R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $P$ 、 $m$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す)へと導く。次いで、式(XII)

【0075】

【化19】

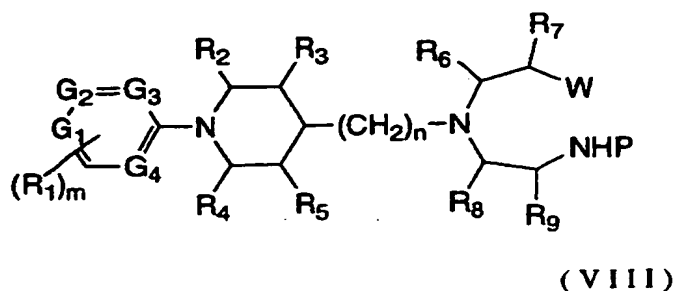


(式中、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $W$ は前記と同一の定義を表す)で表される反応性ハロゲン誘導体と、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基またはトリエチルアミン、ピリジン、 $N$ 、 $N$ -ジアルキルアニリン等の有機塩基、好ましくはトリエチルアミンを用いて、溶媒としてアセトニトリル、DMF等の極性溶媒、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭

化水素溶媒、エーテル、THFに代表されるエーテル系溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として用い、アルゴン雰囲気下で、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間で反応を行い、式(VIII)

【0076】

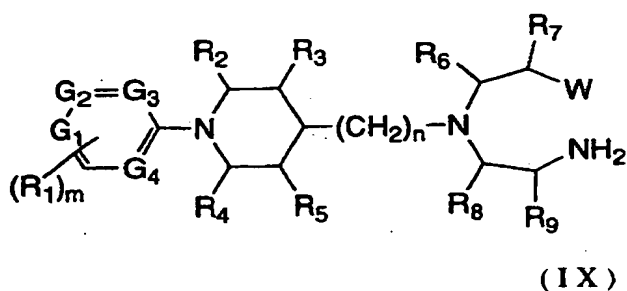
【化20】



(式中、 $R_1$ ,  $G_1 \sim G_4$ ,  $R_2 \sim R_9$ , P, W, m, nは前記と同一の定義を表す)へと導く。式(VIII)の化合物は、上記に示した、式(V)から式(V)の化合物を得る反応と同様の方法で式(IX)

【0077】

【化21】

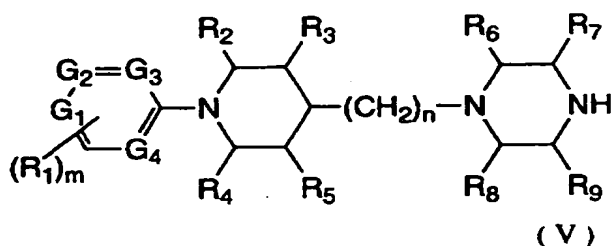


(式中、 $R_1$ ,  $G_1 \sim G_4$ ,  $R_2 \sim R_9$ , W, m, nは前記と同一の定義を表す)へと導く。式(IX)で表される反応性ハロゲン誘導体を、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基またはトリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジアルキルアニリン等の有機塩基、好ましくはトリエチルアミンを用いて、溶媒としてアセトニトリル、DMF等の極性溶媒、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル、TH

Fに代表されるエーテル系溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として用い、アルゴン雰囲気下で、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間で閉環反応を行い、式(V)

【0078】

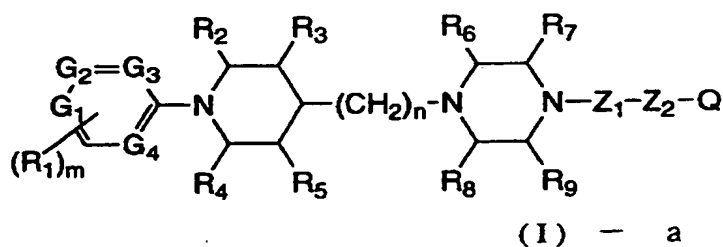
【化22】



(式中、 $R_1$ ,  $G_1 \sim G_4$ ,  $R_2 \sim R_9$ ,  $m$ ,  $n$ は前記と同一の定義を表す) またはその塩へと導く。次いで、以下前記と同様の方法で、式(I) - a

【0079】

【化23】



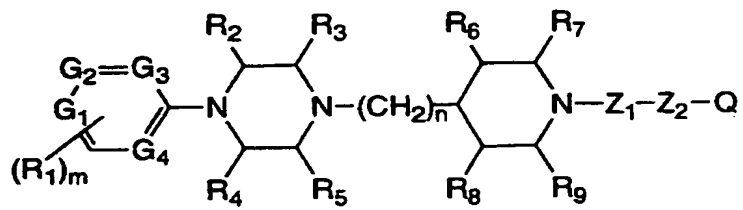
(式中、 $R_1$ ,  $G_1 \sim G_4$ ,  $R_2 \sim R_9$ ,  $Q$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $m$ ,  $n$ は前記と同一の定義を表す) またはその塩を製造することができる。

【0080】

<製造法2>

式(I)で $X=N$ 、 $Y=CH$ の場合の化合物群を式(I) - bで表し、以下に製造法を示す。

【化24】

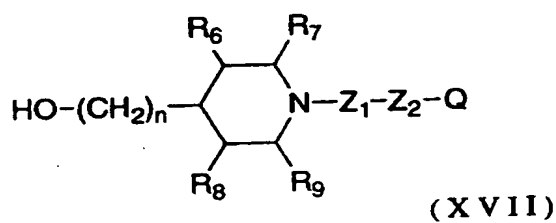
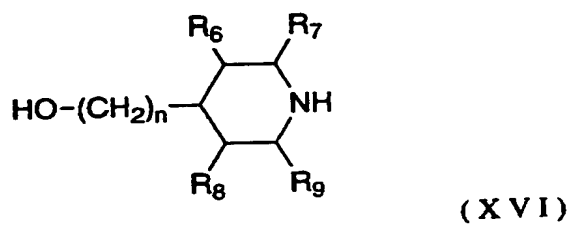


(I) - b

(式中、 $R_1$ ,  $G_1 \sim G_4$ ,  $Q$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_2 \sim R_9$ ,  $m$ ,  $n$ は前記と同一の定義を表す)で表わされる化合物は、製造法2-1に示すように製造される。

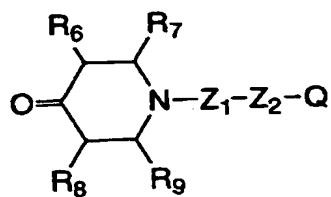
【化25】

製造法2-1

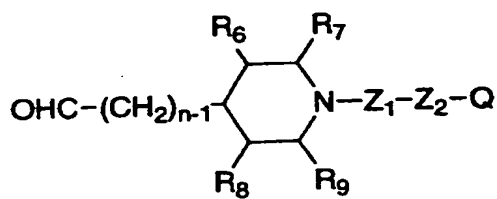


$n=0$  の場合

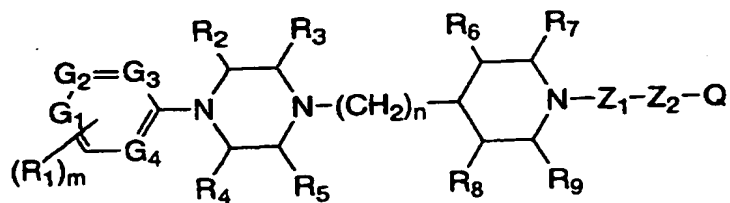
$n=1\sim3$  の場合



(XVIII)-a



(XVIII)-b

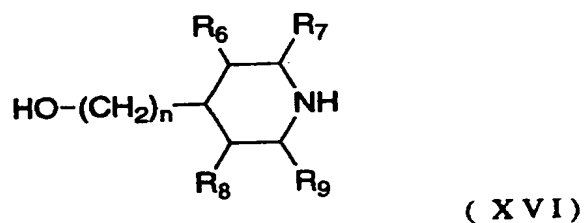


(I) - b

【0081】

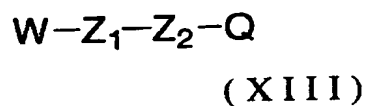
市販品あるいは文献公知の方法で市販品より得られる式 (XVI)

【化26】



(式中、 $\text{R}_6 \sim \text{R}_9$  ,  $n$  は前記と同一の定義を表す) もしくはその塩を下記式 (XIII)

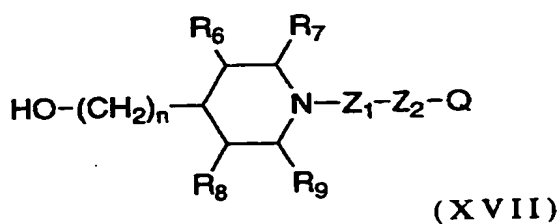
【化27】



(式中、 $\text{W}$  はハロゲン原子、パラトルエンスルホンルオキシ等の脱離基を表わし、 $\text{Z}_1$  ,  $\text{Z}_2$  ,  $\text{Q}$  は前記と同一の定義を表す) で表される反応性ハロゲン誘導体と前記と同様な反応を行い、式 (XVII)

【0082】

【化28】

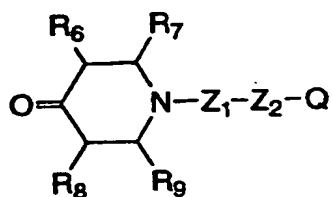


(式中、 $\text{Q}$  ,  $\text{Z}_1$  ,  $\text{Z}_2$  ,  $n$  ,  $\text{R}_6 \sim \text{R}_9$  は前記と同一の定義を表す) で表される化合物またはその塩を製造することができる。次に式 (XVII) もしくはその塩を前記式 (III) から式 (IV) - a または式 (IV) - b へ導く反応と同様の酸化反応を行い、 $n=0$  の場合は下記式 (XVIII) - a を  $n=1 \sim 3$  の場合は下記式 (XVIII) - b

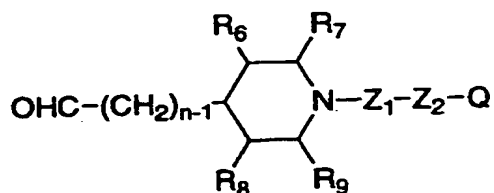
【0083】



【化29】



(XVIII)-a

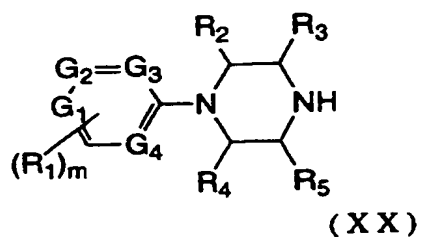


(XVIII)-b

(式中、Q, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, n, R<sub>6</sub> ~ R<sub>9</sub> は前記と同一の定義を表す) で表わされる化合物を得ることができる。次に、市販品あるいは文献既知の方法で市販品より容易に合成される式 (XX)

【0084】

【化30】

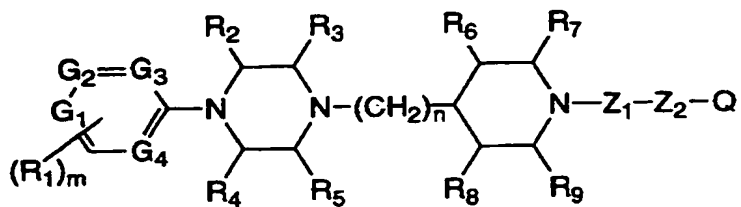


(XX)

(式中、R<sub>1</sub>, G<sub>1</sub> ~ G<sub>4</sub>, R<sub>2</sub> ~ R<sub>5</sub>, m は前記と同一の定義を表す) で表される化合物と前記と同様な還元的アミノ化反応を行い、式 (I) - b

【0085】

【化 3 1】



(I) - b

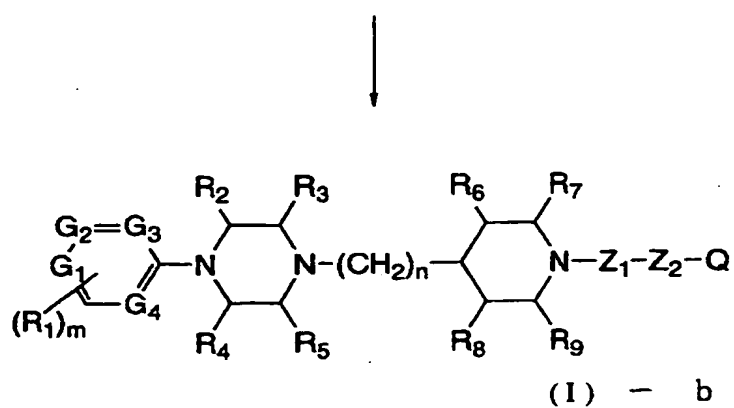
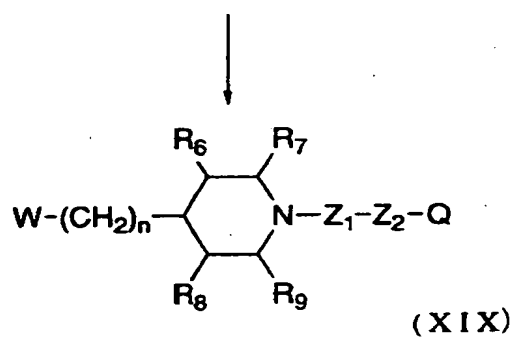
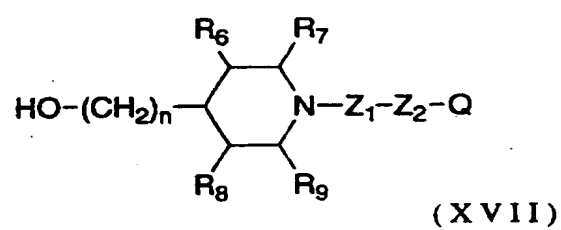
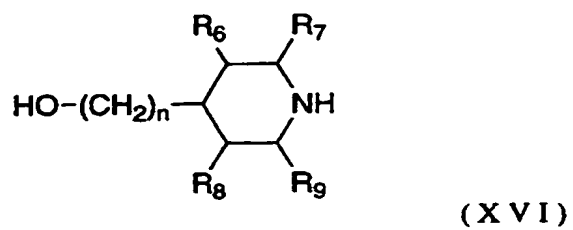
(式中、 $R_1, G_1 \sim G_4, Q, Z_1, Z_2, R_2 \sim R_9, m, n$ は前記と同一の定義を表す) で表わされる化合物を製造することができる。

【0086】

あるいは、製造法 2-2 に示すように、

【化 3 2】

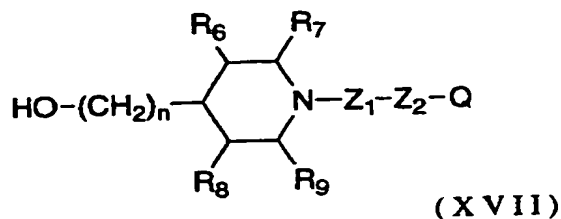
製造法 2-2



先程と同様の製造法により得られた式 (XVII)

【0087】

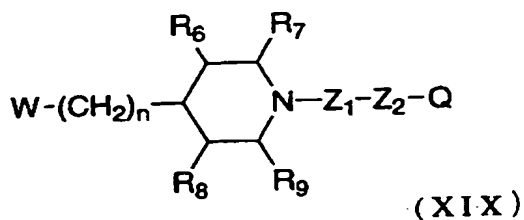
【化33】



(式中、Q, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, n, R<sub>6</sub> ~ R<sub>9</sub> は前記と同一の定義を表す) で表される化合物またはその塩をクロロホルム、塩化メチレン、ジクロルエタンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として、チオニルクロライド、五塩化リン、オキシ塩化リン、チオニルブロマイド、五臭化リン、オキシ臭化リン、好ましくは、チオニルクロライド、チオニルブロマイドを用い、-20℃から50℃で、好ましくは氷冷下から室温で反応を行うか、あるいは、四塩化炭素か四臭化炭素を溶媒として、トリフェニルホスフィンを用いて、室温から溶媒の還流下で反応を行うかあるいは、エーテル、THF 等のエーテル系の溶媒、好ましくはエーテルを用い、3 塩化リン、3 臭化リン、好ましくは3 塩化リンを用い、-20℃から50℃で、好ましくは氷冷下で反応を行い、式(XIX)

【0088】

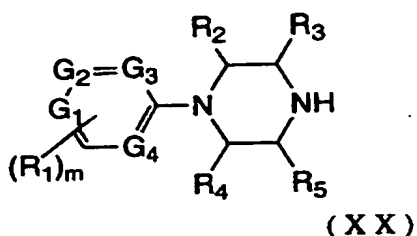
【化34】



(式中、Q, W, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, n, R<sub>6</sub> ~ R<sub>9</sub> は前記と同一の定義を表す) で表される化合物またはその塩へ導く。次に式(XX)

【0089】

【化35】

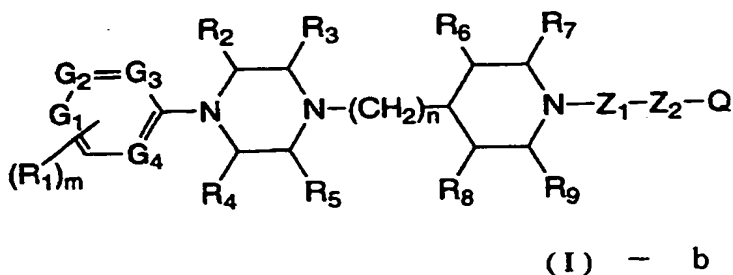


(式中、 $R_1$ ,  $G_1 \sim G_4$ ,  $R_2 \sim R_5$ ,  $m$ は前記と同一の定義を表す)で表される化合物と上記で得られた式(XIX)の化合物とを $SN_2$ タイプの反応、例えば炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基またはトリエチルアミン、ピリジン、 $N,N$ -ジアルキルアニリン等の有機塩基、好ましくはトリエチルアミンを用いて、溶媒としてアセトニトリル、DMF等の極性溶媒、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル、THFに代表されるエーテル系溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として用い、アルゴン雰囲気下で、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間で反応を行い、

【0090】

式(I)-b

【化36】



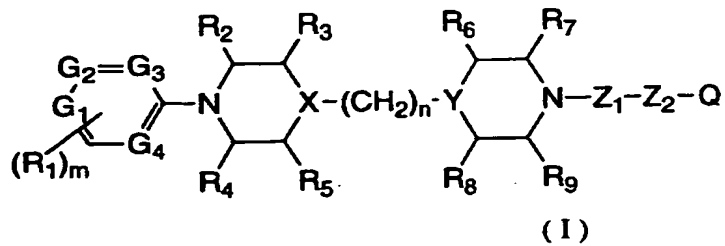
(式中、 $R_1$ ,  $G_1 \sim G_4$ ,  $Q$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $R_2 \sim R_9$ ,  $m$ ,  $n$ は前記と同一の定義を表す)で表わされる化合物を製造することができる。

【0091】

<製造法3>

式 (I)

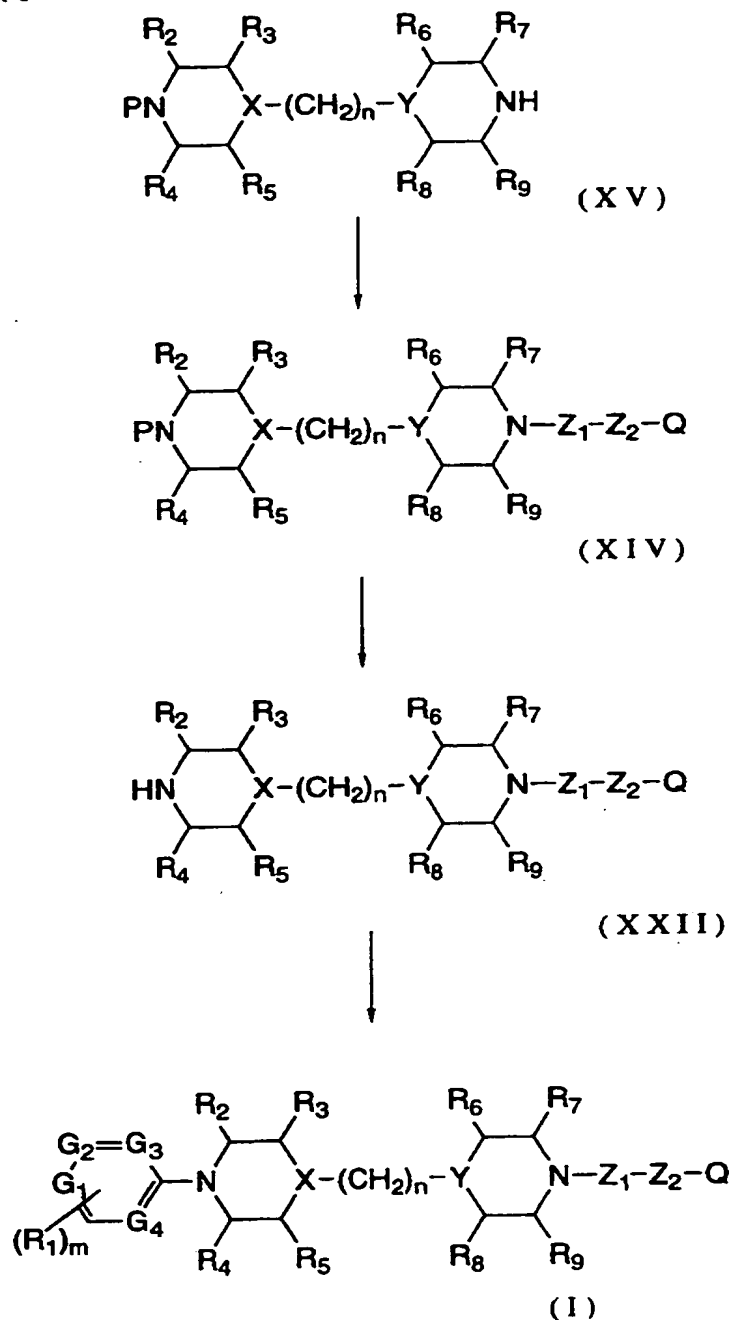
【化 37】



(式中、 $R_1$ ,  $G_1 \sim G_4$ ,  $R_2 \sim R_9$ ,  $Q$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$  は前記と同一の定義を表す) の化合物は、以下の方法により、製造することもできる。

【化38】

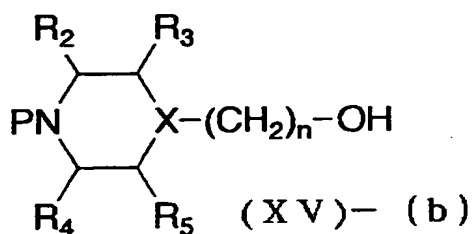
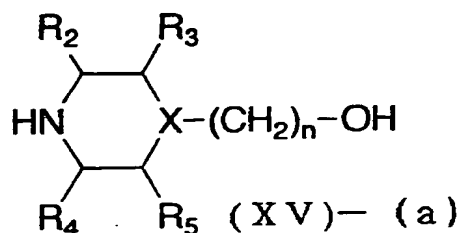
製造法3



【0092】

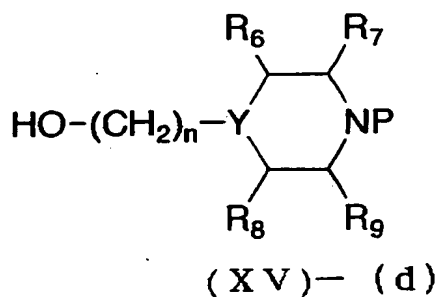
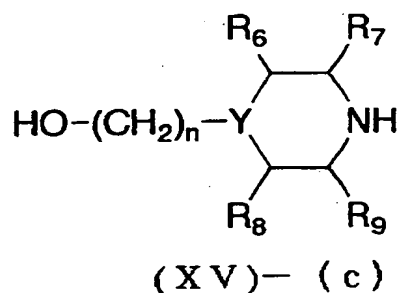
市販品 (XV) - (a)、あるいは市販品 (XV) - (a) より容易に製造可能な (XV) - (b)

【化39】



(式中、 $R_2 \sim R_5$  ,  $P$  ,  $X$  ,  $n$  は前記と同一の定義を表す) から製造法1に示した方法に従い製造するか、あるいは市販品 (XV) - (c)、あるいは市販品 (XV) - (c) より容易に製造可能な (XV) - (d)

【化40】

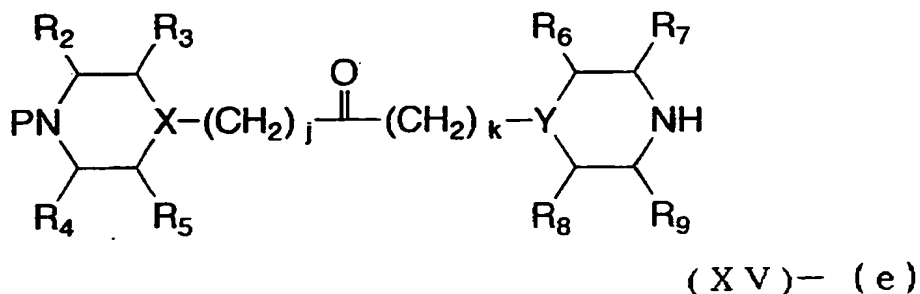


(式中、 $R_6 \sim R_9$  ,  $P$  ,  $Y$  ,  $n$  は前記と同一の定義を表す) から製造法2に示した方法に従い製造するか、あるいは文献 (WO96/10022号公報) 公知



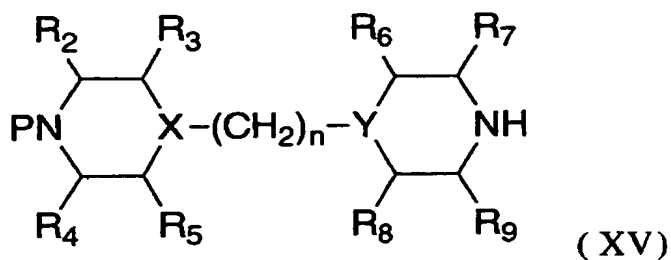
の方法で製造された式 (XV) - (e)

【化 4 1】



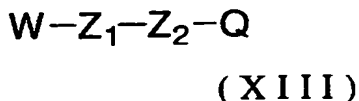
(式中、 $R_2 \sim R_9$  , P, X, Y は前記と同一の定義を表し、j と k は 0 ~ 2 の整数を表し、かつ 2 つの環の間の架橋部の総炭素は 1 ~ 3 を表す) で表される化合物をエーテル、THF、DME、ジグリム (ジエチレングリコールジメチルエーテル) に代表されるエーテル系溶媒、好ましくは THF を溶媒として用い、アルゴン雰囲気下、リチウムアルミニウムハイドライド、ジイソブチルアルミニウムハイドライド、ボランジメチルスルフィド錯体、ボラン THF 錯体、ボラントリメチルアミン錯体、アラン等の還元剤を用い、 $-78^\circ\text{C}$  から溶媒還流下で、反応が十分進行する時間、具体的には 1 時間から 12 時間で還元反応を行い、得られる式 (XV) 、

【化 4 2】



(式中、 $R_2 \sim R_9$  , P, X, Y, n は前記と同一の定義を表す) で表される化合物と式 (XIII)

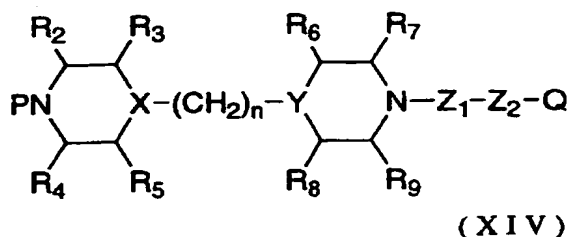
【化43】



(式中、W,  $Z_1$ ,  $Z_2$ , Q, は前記と同一の定義を表す) で表される反応性ハロゲン誘導体と、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基またはトリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジアルキルアニリン等の有機塩基、好ましくはトリエチルアミンを用いて、溶媒としてアセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 等の極性溶媒、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン (THF) に代表されるエーテル系溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として用い、アルゴン雰囲気下で、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間で反応を行い、式 (XIV)

【0093】

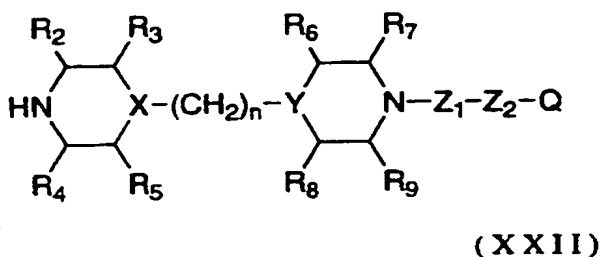
【化44】



(式中、 $R_2 \sim R_9$ , P,  $Z_1$ ,  $Z_2$ , Q, X, Y, n は前記と同一の定義を表す) またはその塩を製造する。次に、アニソールの存在下あるいは非存在下、好ましくは存在下に、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸を用い、アルゴン雰囲気下に、氷冷下から室温で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には3時間から12時間で脱保護反応を行い、式 (XXII)

【0094】

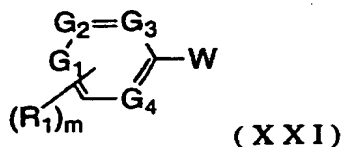
【化45】



(式中、 $R_2 \sim R_9$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Q$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $n$ は前記と同一の定義を表す)  
 またはその塩を製造する。次に、市販品あるいは市販品より文献既知の方法で、  
 容易に製造することができる下記式 (XXI)

【0095】

【化46】



(式中、 $R_1$ ,  $G_1 \sim G_4$ ,  $W$ ,  $m$ は前記と同一の定義を表す)で表される化合物とを銅粉、酸化銅または鉄粉の存在下に、好ましくは、酸化銅の存在下に、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の無機塩基やナトリウムアルコキシド、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属試薬、好ましくは炭酸カリウムを用いて、無溶媒あるいはDMF、DMSO、ジメトキシエタン (DME)、ジブチルエーテル、キシレン、デカリン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリドン (DMI) 等の適当な高沸点溶媒、好ましくは無溶媒で、100℃から200℃で、好ましくは180℃から190℃で、反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間でウルマン反応させることにより得ることもできる。

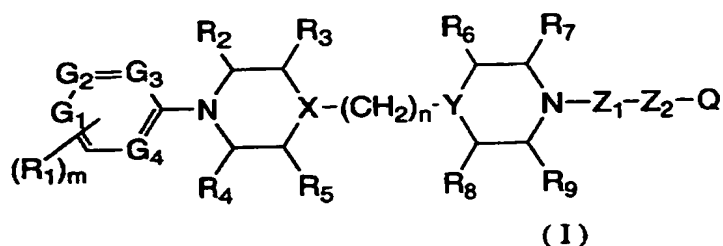
場合によっては、パラジウムやビスマス等の金属により、上記化合物 (XXI) との錯体を形成し、活性を高め上記反応に用いてもよい。

【0096】

上記の方法により、式 (I) を得ることができる。

式 (I)

【化 4 7】



(式中、 $R_1$ ,  $G_1 \sim G_4$ ,  $R_2 \sim R_9$ ,  $Q$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$  は前記と同一の定義を表す)

【0097】

以上、製造法1から3の合成化合物中に置換基として水酸基、アミノ基、カルボキシル基、チオール基等の反応性基がある場合には、各反応工程においてこれらの基を適宜保護し、適当な段階で当該保護基を除去することもできる。こうした保護基の導入・除去の方法は、保護される基あるいは保護基のタイプにより適宜行われるが、例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第2版、1991年の総説に記載の方法により行うことができる。

【0098】

次に、本発明の医薬組成物について説明する。本発明の医薬組成物は、少なくとも1つ以上の一般式 (I) (式の定義は前記に同じ) で示される化合物を有効成分として含有していればよく、薬学的に許容される担体を含有していることができる。一般式 (I) の化合物の好ましい例は、前記と同じである。

本発明の化合物は強力な活性化血液凝固第X因子阻害活性を有している。すなわち、本発明の組成物は強力な活性化血液凝固第X因子阻害剤である。より詳しくは、特異的な活性化血液凝固第X因子阻害剤である。また、経口投与可能な活性化血液凝固第X因子阻害剤であり、さらに経口投与可能な特異的な活性化血液凝固第X因子阻害剤である。本発明の化合物は、数多くあるセリンプロテアーゼの中で特異的にFXa活性を強力に阻害する。即ち、トリプシンやキモトリプシ

ンはまったく阻害しないばかりか、同じ血液凝固系のセリンプロテアーゼであるトロンビンをも実質的に阻害しない。このことは、前記のトロンビン阻害剤が有する出血傾向等の問題を克服している。さらに、本発明の化合物は経口投与による消化管からの吸収性に優れるから経口投与剤としての利用価値も高い。

## 【0099】

本発明の化合物を含有する組成物は、FXa阻害剤が有効な疾患の予防及び／または治療剤である。また、本発明の化合物の含有する組成物は、抗凝固剤であり、抗凝固剤の有効な疾患の予防及び／または治療剤である。

## 【0100】

即ち、これらの剤は、血栓または塞栓によって引き起こされる疾患の予防及び／または治療に有効であり、具体的な疾患名としては、脳血栓、脳梗塞、脳塞栓、一過性脳虚血発作（TIA）、くも膜下出血後の脳血管れん縮等の虚血性脳血管障害における疾病、急性及び慢性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血栓溶解等の虚血性心疾患における疾病、肺梗塞、肺塞栓及び肺血管障害における疾病、さらに末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群（DIC）、人工血管の術後、人工弁置換後の血栓形成症、冠動脈バイパス術後における、再閉塞及び再狭窄、PTCAまたはPTCA術後における再閉塞及び再狭窄、体外循環時の血栓形成症等の各種血管障害における疾病が挙げられる。またとりわけ、心房細動・人工弁あるいは心臓弁膜症に伴う塞栓、好ましくは脳塞栓症発症の予防に、一過性脳虚血発作とくに再発予防剤に、あるいはDICの予防・治療に使用される。

## 【0101】

これらの疾患のうち、本発明の剤は、医薬として用いる場合、特に予防的投与が推奨され特に重要である。本剤は直接の血栓溶解剤ではないし、直接の血小板凝集抑制剤でもない。すなわち、血栓傾向の患者あるいは、血栓・塞栓症の危険因子（リスクファクター）を有する患者に対して、血栓・塞栓の予防的投与が好ましい。特に、心房細動・人工弁あるいは心臓弁膜症の患者はその病変部・移植部で血栓ができ易く、そのそれが引き金となり脳梗塞を屢々誘発し、致死的な発作となることも少なくない。このような患者の誘発される血栓・塞栓、特に好ま

しくは脳塞栓症発症の予防に極めて有用な薬剤となりうる。

これらの治療は長期に渡り行われる。本発明の剤は、経口投与が可能であり、出血等の副作用が少なく、頻繁なモニタリングの必要もなく、長期間安心して使えるものである。

#### 【0102】

さらに換言すれば、発明の剤は、心房細動・人工弁あるいは心臓弁膜症に伴う塞栓予防及び／または治療剤である。好ましくはこれらの疾患に伴う脳塞栓症発症の予防剤である。一過性脳虚血発作予防及び／または治療剤である。とくに再発予防剤である。そして、DICの予防及び／または治療剤である。

#### 【0103】

本発明の化合物を有効成分として含有する組成物は、また、動物用薬としても有効であり、利用価値が高い。また、血液凝固の各種機能測定における、また実験室における試薬としても使用し得る。

更に、本発明化合物のFXa阻害作用により、インフルエンザウイルスの増殖阻害活性に基づくインフルエンザウイルスの感染予防・治療剤としても可能である。

#### 【0104】

次に、本発明化合物の優れたFXa阻害活性は、以下に示す試験により確認される。

##### 1) ヒトFXa阻害活性の測定

*in vitro*におけるFXa阻害活性はケトナーら（ジャーナルオブバイオリジカルケミストリー、265巻、18289～18297頁、1990年）の方法に準じて測定される。すなわち、ヒトFXa（エンザイムリサーチ社（Enzyme Research Laboratories, Inc.）製、0.019U/ml）をジメチルスルホオキシド（DMSO）にて種々の濃度に希釈した検体および合成基質S-2222（Chromogenix AB、0.4mM）と混合しTris-塩酸緩衝液（pH7.5）で37℃にてインキュベートする。検体のFXa阻害活性は405nmの吸光度を連続的に観察し、初速度を検体非存在下における初速度と比較することにより算出される。なお、検体のFXa阻害活性は通常IC<sub>50</sub>値とし

て表記される。

#### 【0105】

本発明化合物は、上記の方法によりFXa阻害活性を測定すると、 $IC_{50}$ 値で1 nM～1  $\mu$ Mの強度を示す。なお、当該測定系においては、比較対照として用いる1-((E)-4-クロロスチリルスルホニル)-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン(WO96/10022号公報の実施例中39の2bの化合物)は150 nMの $IC_{50}$ 値を示し、本発明実施例の化合物は、比較対照化合物と同等もしくはそれ以上の強力な阻害活性を有するものである。

#### 【0106】

##### 2) 抗凝固活性の測定

###### a) 外因系凝固時間の測定

トロンボプラスチン時間(PT)を種々の濃度に希釈した検体存在下において測定する。すなわち、DMSOにて種々の濃度に希釈した検体とヒト血漿を混合し、37℃にて3分間インキュベートした後、トロンボプラスチン試薬を添加し凝固時間を測定する。なお、検体の抗凝固活性は検体非存在下における凝固時間を2倍に延長するのに必要な濃度で記載する。本試験において、本発明化合物は良好なPT時間の延長作用を認める。

#### 【0107】

###### b) 内因系凝固時間の測定

活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を種々の濃度に希釈した検体存在下において測定する。すなわち、DMSOにて種々の濃度に希釈した検体とヒト血漿およびAPTT試薬を混合し、37℃にて2分間インキュベートした後、塩化カルシウム(25 mM)を添加し凝固時間を測定する。なお、検体の抗凝固活性は検体非存在下における凝固時間を2倍に延長するのに必要な濃度で記載する。本試験において、本発明化合物は良好なAPTT時間の延長作用を認める。

#### 【0108】

##### 3) ラットを用いたex vivoでの凝固時間測定試験(静脈内投与)

12時間以上絶食した雄性ウイスターラット(200g~300g、SLC社)に対し、生理食塩水(または10%DMSO溶液)にて溶解した薬剤を大腿静脈より単回投与し、経時的に採血(3.8%クエン酸ナトリウム1/10容)し、3000rpm10分の遠心分離により血漿を分離した。この血漿を用いて以下a)及びb)の方法に従い外因系凝固時間(PT)および内因系凝固時間(APTT)の測定をおこなう。

【0109】

a) 外因系凝固時間(PT)

上記血漿50 $\mu$ lを37℃にて3分間インキュベートした後、トロンボプラスチン溶液100 $\mu$ lを添加することにより凝固反応を開始し、凝固時間を測定する。本試験により、本発明化合物は静脈内投与において良好なPT時間の延長作用を認める。

【0110】

b) 内因系凝固時間(APTT)

上記血漿50 $\mu$ lにAPTT試薬を50 $\mu$ l添加し、37℃にて2分間インキュベートする。25mM塩化カルシウム溶液を50 $\mu$ l添加することにより凝固反応を開始し、凝固時間を測定する。

本試験により、本発明化合物は静脈内投与において良好なAPTT時間の延長作用を認める。

【0111】

4) ラットを用いたex vivoでの凝固時間測定法(経口投与)

上記3)の試験で大腿静脈の単回投与の代わりに経口ゾンデを用いて強制経口投与し、経時的に3.8%クエン酸ナトリウム1/10容にて一定容採血し、上記3)の試験と同様に外因系凝固時間および内因系凝固時間を測定する。

本試験の結果においても、本発明化合物は経口投与においても凝固時間の延長作用が認められる。

【0112】

本発明の医薬組成物は、少なくとも1つ以上の一般式(I)(式の定義は前記に同じ)で示される化合物を有効成分として含有していればよく、薬学的に許容



される担体を含有していることができる。一般式 (I) の化合物の好ましい例は、前記と同じである。

#### 【0113】

以上のように、本発明の化合物は強力な F X a 活性阻害作用を示し、トリプシン、キモトリプシン、トロンビンの阻害活性を持たず、その特異性は高い。P T 及び A P T T 時間の測定から、本発明化合物は過度の出血傾向を示す恐れがなく抗凝固作用を有する。さらに、その作用は生体内でも、さらに経口投与でも発揮する。そして安全性も高い。

#### 【0114】

本発明化合物は、また、先述の予防・治療対象の疾病に対して、単独で投与されるかあるいは他の薬理活性成分と併用されることもできる。かかる薬理活性成分とは、例えば公知の抗凝固剤（例えば、組織プラスミノゲンアクチベーター (t PA) ならびにそれらの誘導体（改変体あるいはいわゆる第二世代といわれるものも含む）、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ、あるいはトロンボモジュリン等）、公知の血小板凝集抑制剤（例えばアスピリン、トロンボキサンアンタゴニスト、トロンボキサン合成阻害剤、G P I I b / III a 阻害剤）、公知の高脂血症治療剤（例えばクロフィブラート系薬物、H M G - C o A 阻害剤、E P A - E）或いは公知の抗高血圧剤（例えばニフェジピンやジルチアゼム等）などが挙げられる。ここで併用とは、本発明化合物と当該薬理活性成分とをともに含む合剤を投与する他、本発明化合物と当該薬理活性成分とがそれぞれ別個の製剤として一時期にもしくは時間をずらして投与される場合をも含み、患者の血中において同時に存在する限りにおいて投与の形態は問われない。

#### 【0115】

本発明化合物ならびにその製薬学的に許容される塩の一種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられる製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、カプセル剤、丸剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤の他、懸濁剤、乳剤、リモナーデ剤、エリキシル剤、シロップ剤等の内用液剤、注射剤、経鼻吸収剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、人間その他の動物に対して経口的又は非経口的に投与される。

## 【0116】

本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当たり経口で0.1mg～1000mg、好ましくは1mg～300mg、非経口で0.01～300mg、好ましくは0.1mg～100mgであり、これを1回あるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

## 【0117】

本発明による経口投与のための固体組成物としては、カプセル剤、丸剤、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な担体と組み合わせてつくられる。より詳細には、賦形剤（例えば乳糖、白糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、メタケイ酸）、結合剤（例えば結晶セルロース、糖類、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク）、崩壊剤（例えばトウモロコシデンプン、カルボキシメチルセルロース、繊維素グリコール酸カルシウム）、安定化剤（例えばラクトース等の糖アルコールや糖）、可溶化ないしは溶解補助剤（例えばコレステロール、トリエタノールアミン、グルタミン酸、アスパラギン酸）、着色剤、香味剤、防腐剤、等張化剤、分散剤、酸化防止剤（例えばアスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール）、緩衝剤、保存剤（例えばパラベン、ベンジルアルコール）を含みうる。なお、錠剤、丸剤、顆粒剤等は、必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性のフィルムコーティングを施しても良い。

## 【0118】

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶解剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の担体としては、例えば注射用蒸留水、生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の担体としては、プロピ

レングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。こうした組成物は、更に上述の等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、可溶化剤もしくは溶解補助剤等の添加剤を含みうる。これらは例えばメンブランフィルターによる濾過、殺菌剤の配合又は紫外線照射等によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、用時溶解、乳濁または懸濁して用いる注射剤とすることもできる。本発明化合物の溶解性が低い場合には、可溶化処理を施してもよい。当該処理としては、医薬製剤に適用できる公知の方法、例えば界面活性剤（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル類、ショ糖脂肪酸エステル類等）を添加する方法、薬物と可溶化剤例えば高分子（ポリエチレングリコール（PEG）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリビニルピロリドン（PVP）等の水溶性高分子、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、メタアクリル酸メチル-メタアクリル酸共重合体（オイドラギットL，S（商品名）；ローム・アンド・ハース社製）等の腸溶性高分子）との固体分散体を形成する方法が挙げられる。さらに必要により、 $\alpha$ -、 $\beta$ -或いは $\gamma$ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン等を用いて包接化合物を形成させる方法も挙げられる。また、「薬学モノグラフNo. 1，生物化学利用能」永井恒司等、ソフトサイエンス社、78-82（1988）或いは「最近の製剤技術とその応用」、内海勇等、医薬ジャーナル157-159（1983）などを参考に、目的とする薬物に応じて、可溶化の手法を適宜変更することも可能である。これらのうち、好ましくは薬物と可溶化剤との固体分散体を形成させ溶解性を改善する方法が採用され得る（特開昭56-49314号、FR2460667号）。

#### 【0119】

##### 製剤の実施例

以下に、本発明の医薬組成物の例を挙げる。ここで、化合物Mとは、式（I）の本発明化合物およびその製薬学的に許容される塩であり、詳細には、実施例化合物から選択されるいずれかの化合物である。

(a) カプセル剤 (50 mg)

化合物M	100 g
ラクトース	398.5 g
ステアリン酸マグネシウム	1.5 g

上記成分をそれぞれ秤量したのち均一に混合し、混合粉体を局方No. 1のハードカプセルに250 mgずつ封入した。

【0120】

(b) 錠剤 (1 mg)

化合物M	1.0 g
乳糖	92.2 g
カルボキシメチルセルロースナトリウム	5.0 g
コーンスターチペースト (5% W/V ペースト)	0.8 g
ステアリン酸マグネシウム	1.0 g

上記の成分を秤量し、常法により打錠し、100 mgの錠剤とした。

【0121】

(c) 錠剤 (10 mg)

化合物M	10 g
乳糖	160 g
クロスカルメロースナトリウム	4.0 g
コーンスターチ	20.7 g
ポリビニルピロリドン	2.3 g
ステアリン酸マグネシウム	3 g

上記の成分を秤量し、常法により打錠して200 mgの錠剤としたのち、酢酸フタル酸セルロースで被覆し腸溶剤となした。

【0122】

(d) 錠剤 (100 mg)

化合物M	100 g
乳糖	181.5 g
クロスカルメロースナトリウム	12 g

コーンスターチ (5%W/Vペースト) 3.5g

ステアリン酸マグネシウム 3g

上記の成分を秤量し、常法により300mgの錠剤に打錠した。

【0123】

(e) 注射剤 (0.1mg/ml)

化合物M 0.1%W/V

りん酸ナトリウム緩衝液 2.3%W/V

クエン酸 0.4%

マクロゴール400 3.5%

注射用蒸留水 適量加えて100%とする。

上記の成分を混合して溶液となし、1mlずつ注射用アンプルに封入して注射剤を作成した。

【0124】

(f) 注射剤 (1.0mg/ml)

化合物M 1.0%W/V

りん酸ナトリウム緩衝液 3.6%W/V

1M水酸化ナトリウム水溶液 15%W/V

注射用蒸留水 適量加えて100%とする。

上記の成分を混合して溶液となし、1mlずつ注射用アンプルに封入して注射剤を作成した。

【0125】

(g) 注射剤 (50mg/ml)

化合物M 5%W/V

1M水酸化ナトリウム水溶液 15%W/V

マクロゴール400 4.5%W/V

0.1M塩酸 適量

注射用蒸留水 適量加えて100%とする。

上記の成分を混合して溶液となし、1mlずつ注射用アンプルに封入して注射剤を作成した。

【0126】

## 【実施例】

つぎに、本発明をさらに詳細に説明するために実施例をあげるが、本発明はこれに限定されるものではない。

核磁気共鳴スペクトル (NMR) はジェオル JNM-EX270 (JEOL JNM-EX270) FT-NMR (日本電子 (株) 製) またはジェオル JNM-LA300 (JEOL JNM-LA300) FT-NMR (データに \* を表示、日本電子 (株) 製) を、高分解能質量分析スペクトル (HRMS) はジェオル JMS-GCMATE (JEOL JMS-GCMATE) (日本電子 (株) 製) を、それぞれ用いて測定した。

【0127】

実施例 1 1-[1-((E)-4-クロロスチリルスルホニル) ピペリジン-4-イル]-4-(4-ピリジル) ピペラジンの合成

<工程 1> 4-[1-((E)-4-クロロスチリルスルホニル)] ピペリドンの合成

4-ピペリドン-水和物塩酸塩 (0.5 g) の無水塩化メチレン (50 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.7 ml)、および文献 (WO96/10022) 記載の方法により用意された (E)-4-クロロスチリルスルホニルクロリド (1.1 g) の無水塩化メチレン (10 ml) 溶液を加え、アルゴン雰囲気下室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンにて抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン) で精製し、表題化合物 (500 mg) を得た。

NMR スペクトル (\*DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.83~7.77 (2H, m), 7.55~7.38 (4H, m), 3.49 (4H, t, J=6 Hz), 2.47 (4H, t, J=6 Hz)

【0128】

<工程 2> 1-[1-((E)-4-クロロスチリルスルホニル) ピペリジン-4-イル]-4-(4-ピリジル) ピペラジンの合成

工程1で得られた化合物(490mg)、および文献(特開平6-192225)記載の方法により用意された1-(4-ピリジル)ピペラジン(254mg)の無水塩化メチレン(12ml)溶液に酢酸(0.18ml)を加え、アルゴン雰囲気下室温で30分攪拌した。ここにナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(660mg)を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性に調整した後、塩化メチレンにて抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;塩化メチレン:メタノール=19:1~9:1)で精製し、表題化合物(290mg)を得た。

【0129】

HRMS:  $C_{22}H_{27}ClN_4O_2S$  ( $M^+$ ) 計算値446.1543 実測値446.1555

NMRスペクトル(\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.20~8.10 (2H, m), 7.81 (2H, d,  $J=9$ Hz), 7.52 (2H, d,  $J=9$ Hz), 7.46~7.30 (2H, m), 6.90~6.75 (2H, m), 3.65~3.55 (2H, m), 3.43~3.18 (4H, m), 2.75~2.62 (2H, m), 2.61~2.44 (4H, m), 2.44~2.31 (1H, m), 1.90~1.80 (2H, m), 1.58~1.40 (2H, m)

【0130】

実施例2 1-[1-((E)-4-クロロスチリルスルホニル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(4-ピリジル)ピペラジンの合成

<工程1> 1-[ (E)-4-クロロスチリルスルホニル ] ピペリジン-4-イルメタノールの合成

文献[ジャーナルオブメディシナルケミストリー(J.Med.Chem.)第34巻、1073頁、1991年]記載の方法により用意されたピペリジン-4-イルメタノール(0.5g)の無水塩化メチレン(10ml)溶液にトリエチルアミン(0.88ml)、(E)-4-クロロスチリルスルホニルクロリド(1.03g)を加え、アルゴン雰囲気下室温で4時間攪拌した。反応液に水を

加え、塩化メチレンにて抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール＝99：1～97：3）で精製し、表題化合物（180mg）を得た。

## 【0131】

NMRスペクトル（\*DMSO- $d_6$ ） $\delta$  ppm：7.80（2H, d,  $J=9$  Hz），7.52（2H, d,  $J=9$  Hz），7.38（1H, d,  $J=16$  Hz），7.33（1H, d,  $J=16$  Hz），4.54（1H, t,  $J=5$  Hz），3.63～3.50（2H, m），3.28～3.21（2H, m），2.70～2.56（2H, m），1.80～1.35（3H, m），1.23～1.07（2H, m）

## 【0132】

<工程2> 1-[1-((E)-4-クロロスチリルスルホニル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(4-ピリジル)ピペラジンの合成

オキザリルクロリド（0.05ml）の無水塩化メチレン（1.33ml）溶液をアルゴン雰囲気下 $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却し、ここに、無水ジメチルスルホキシド（0.09ml）の無水塩化メチレン（1.33ml）溶液を20分間で滴下した。次いで、工程1で得られた化合物（150mg）の無水塩化メチレン（1.33ml）溶液を20分間で滴下した。 $-65\sim-60^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌後、 $-78^{\circ}\text{C}$ まで冷却し、トリエチルアミン（0.25ml）を加えた。室温まで昇温し、水を加え、塩化メチレンにて抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を無水塩化メチレン（2.0ml）に懸濁させ、1-(4-ピリジル)ピペラジン（42mg）、次いで、酢酸（0.02ml）を加えた。アルゴン雰囲気下室温で30分間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド（0.10g）を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液でpH9に調整した後、塩化メチレンにて抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール＝19：1）で精製し、表題化



合物 (60 mg) を得た。

【0133】

NMR スペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.17~8.11 (2H, m), 7.81 (2H, d,  $J=9$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J=9$  Hz), 7.44~7.29 (2H, m), 6.83~6.77 (2H, m), 3.63~3.52 (2H, m), 3.31~3.20 (4H, m), 2.72~2.58 (2H, m), 2.47~2.37 (4H, m), 2.17 (2H, d,  $J=7$  Hz), 1.86~1.75 (2H, m), 1.70~1.55 (1H, m), 1.25~1.05 (2H, m)

【0134】

実施例 3 1-[ (E) -4-クロロスチリルスルホニル] -4-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジンの合成

<工程1> 4-[1-(4-ピリジル) ピペリジン] カルバルデヒドの合成  
オキザリルクロリド (1.77 ml) の無水塩化メチレン (85 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下 -78℃ に冷却し、ここに無水ジメチルスルホキシド (3.25 ml) の無水塩化メチレン (85 ml) 溶液を20分間で滴下した。次いで、文献 (EP0359389) 記載の方法により用意された1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメタノール (3.0 g) の無水塩化メチレン (48 ml) および無水ジメチルスルホキシド (48 ml) の溶液を20分間で滴下した。-65~-60℃ で1時間攪拌後、-78℃ まで冷却し、トリエチルアミン (8.31 ml) を加えた。室温まで昇温し、水を加え、塩化メチレンにて抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。ここで得られたアルデヒドはやや不安定であるので、精製することなしに次の反応に用いることが好ましい。但し、分析することは十分に可能である。上記処理をすばやく行い、濃縮残渣を  $CDCl_3$  に溶解し、NMR を測定すると明らかにアルデヒドのプロトンが確認できる。しかし、経時的にこのシグナルは消失していく。

【0135】

EIMS: 190 ( $M^+$ )

NMRスペクトル (\*CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9.56 (1H, s), 8.16~7.99 (2H, m), 6.82~6.69 (2H, m), 3.83~3.71 (2H, m), 3.02~2.90 (2H, m), 2.61~2.45 (1H, m), 1.90~1.78 (2H, m), 1.52~1.36 (2H, m)

【0136】

<工程2> 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジンの合成

工程1で得られた生成物を無水塩化メチレン (65 ml) に懸濁させ、1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン (3.19 g)、次いで酢酸 (1.55 ml) を加えた。アルゴン雰囲気下室温で30分間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (6.61 g) を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液でpH9に調整した後、塩化メチレンにて抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール=99:1) で精製し、表題化合物 (0.59 g) を得た。

【0137】

HRMS: C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>) 計算値360.2525 実測値360.2545

NMRスペクトル (\*CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.26~8.20 (2H, m), 6.68~6.62 (2H, m), 3.92~3.82 (2H, m), 3.46~3.37 (4H, m), 2.90~2.77 (2H, m), 2.40~1.12.31 (4H, m), 2.20 (2H, d, J=7 Hz), 1.90~1.13.68 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.30~1.18 (2H, m)

【0138】

<工程3> 1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジントリフルオロ酢酸塩の合成

工程2で得られた化合物 (3.21 g) にアニソール (2.23 ml)、および氷水冷下トリフルオロ酢酸 (17.2 ml) を加え、アルゴン雰囲気下室温で

一夜攪拌した。反応液にエーテル (200 ml) を加え激しく攪拌した。静置後、上清をデカンテーションにより除き、更にエーテル (200 ml) を加えて、この操作を繰り返した。残渣にエーテル (200 ml) を加え、十分細粉化した後、濾過して表題化合物 (3.24 g) を得た。

【0139】

HRMS:  $C_{15}H_{24}N_4(M^+)$  計算値 260.2001 実測値 260.2003

NMR スペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.30~8.18 (2H, m), 7.25~7.17 (2H, m), 4.29~4.18 (2H, m), 4.00~3.35 (4H, m), 3.35~3.09 (6H, m), 2.50~2.40 (2H, m), 2.12~1.98 (1H, m), 1.93~1.82 (2H, m), 1.23~1.06 (2H, m)

【0140】

<工程4> 1-[ (E)-4-クロロスチリルスルホニル ]-4-[ 1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル ] ピペラジンの合成

工程3で得られた化合物 (47 mg) の無水塩化メチレン (1.0 ml) 懸濁液にトリエチルアミン (0.091 ml)、および (E)-4-クロロスチリルスルホニルクロリド (15.6 mg) を加え、アルゴン雰囲気下室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性に調整した後、塩化メチレンにて抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 19:1~9:1) で精製し、表題化合物 (13 mg) を得た。

【0141】

HRMS:  $C_{23}H_{29}ClN_4O_2S(M^+)$  計算値 460.1699 実測値 460.1709

NMR スペクトル (\*CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8.26~8.17 (2H, m), 7.47~7.37 (5H, m), 6.73~6.62 (3H, m), 3.93~3.80 (2H, m), 3.30~3.16 (4H, m), 1.12.89

~2.75 (2H, m), 2.60~2.47 (4H, m), 2.24 (2H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.89~1.65 (3H, m), 1.30~1.13 (2H, m)

【0142】

実施例4~22までは、既存のスルホニルクロリドあるいは既存のスルホン酸をクロル化することにより得られたスルホニルクロリドを用い、実施例3<工程4>と同様の方法で合成した。各化合物の物性データを表1に示す。

【0143】

【表1】

表1-1

実施例 番号	NMR (ppm) (*:300MHz, 無印:270MHz)
12	CDC13: 8.23-8.15(2H, m), 7.90-7.76(2H, m), 7.56-7.45(2H, m), 6.67-6.60(2H, m), 4.33(2H, s), 4.18(2H, q, J=7Hz), 3.90-3.80(2H, m), 3.32-3.20(4H, m), 2.90-2.76(2H, m), 2.57-2.45(4H, m), 2.20(2H, d, J=7Hz), 1.85-1.62(3H, m), 1.30-1.10(2H, m), 1.26(3H, t, J=7Hz)
13	CDC13*: 8.25-8.17(2H, m), 8.14-8.07(1H, m), 7.93-7.86(1H, m), 7.62-7.53(2H, m), 6.71-6.63(2H, m), 3.95-3.84(2H, m), 3.47-3.35(4H, m), 2.94-2.80(2H, m), 2.60-2.49(4H, m), 2.24(2H, d, J=7Hz), 1.91-1.67(3H, m), 1.35-1.12(2H, m)
14	CDC13: 8.48-8.40(1H, m), 8.38-8.17(2H, m), 7.60-7.22(3H, m), 6.74-6.64(2H, m), 4.00-3.85(2H, m), 3.60-3.44(4H, m), 2.98-2.82(2H, m), 2.75-2.61(4H, m), 2.31(2H, d, J=7Hz), 1.97-1.50(3H, m), 1.40-1.16(2H, m)
15	CDC13: 8.25-8.14(2H, m), 7.75-7.66(1H, m), 7.61-7.33(4H, m), 6.77-6.66(2H, m), 4.00-3.88(2H, m), 3.38-3.23(4H, m), 3.05-2.90(2H, m), 2.59-2.42(4H, m), 2.22(2H, d, J=7Hz), 1.93-1.71(3H, m), 1.31-1.10(2H, m)
16	CDC13: 8.21-8.16(2H, m), 7.68(1H, d, J=2Hz), 7.51(1H, d, J=9Hz), 7.44(1H, dd, J=2, 9Hz), 7.31(1H, s), 6.69-6.62(2H, m), 3.95-3.85(2H, m), 3.35-3.25(4H, m), 2.93-2.80(2H, m), 2.55-2.47(4H, m), 2.22(2H, d, J=7Hz), 1.90-1.60(3H, m), 1.35-1.10(2H, m)
17	CDC13: 8.31-8.13(3H, m), 8.07(1H, d, J=9Hz), 7.82(1H, dd, J=2, 9Hz), 6.66-6.53(2H, m), 3.88-3.71(2H, m), 3.14-2.96(4H, m), 2.92(3H, s), 2.85-2.68(2H, m), 2.61-2.39(4H, m), 2.19(2H, d, J=7Hz), 1.90-1.55(3H, m), 1.31-1.03(2H, m)
18	CDC13: 8.25-8.18(2H, m), 7.83(2H, d, J=9Hz), 7.74(2H, d, J=9Hz), 7.66-7.58(2H, m), 7.56-7.40(3H, m), 6.65-6.57(2H, m), 3.88-3.76(2H, m), 3.16-3.02(4H, m), 2.86-2.71(2H, m), 2.60-2.47(4H, m), 2.21(2H, d, J=7Hz), 1.85-1.59(3H, m), 1.30-1.08(2H, m)
19	CDC13+MeOH-d4: 8.64-8.55(1H, m), 8.36-7.97(3H, m), 7.47(1H, d, J=8Hz), 6.85-6.59(2H, m), 4.03-3.86(2H, m), 3.38-3.13(4H, m), 3.07-2.87(2H, m), 2.58-2.06(6H, m), 1.94-1.68(3H, m), 1.37-1.07(2H, m)
20	CDC13: 8.25-8.18(2H, m), 7.87-7.85(1H, m), 7.55-7.44(2H, m), 6.70-6.65(2H, m), 3.98-3.86(2H, m), 3.67(2H, s), 3.25-3.16(4H, m), 3.03-2.90(2H, m), 2.50-2.41(4H, m), 2.20-2.15(2H, m), 2.05-1.80(3H, m), 1.30-1.10(2H, m)

【表2】

表1-2

実施例 番号	NMR(ppm) (*:300MHz, 無印:270MHz)
4	CDC1 <sub>3</sub> :8.36-8.32(1H,m),8.20-8.11(2H,m),8.04-7.92(3H,m),7.76(1H,dd,J=2,9Hz),7.72-7.60(2H,m),6.69-6.62(2H,m),3.93-3.82(2H,m),3.16-3.04(4H,m),2.98-2.78(2H,m),2.55-2.44(4H,m),2.19(2H,d,J=7Hz),1.86-1.63(3H,m),1.29-1.04(2H,m)
5	CDC1 <sub>3</sub> :8.32-8.29(1H,m),8.22-8.16(2H,m),8.01-7.86(3H,m),7.77(1H,dd,J=2,9Hz),7.58(1H,dd,J=2,9Hz),6.73-6.65(2H,m),3.97-3.84(2H,m),3.16-2.88(6H,m),2.56-2.43(4H,m),2.19(2H,d,J=7Hz),1.90-1.67(3H,m),1.25-1.06(2H,m)
6	CDC1 <sub>3</sub> :8.32-8.28(1H,m),8.23-8.18(2H,m),8.11(1H,d,J=2Hz),7.90(1H,d,J=9Hz),7.85(1H,d,J=9Hz),7.78(1H,dd,J=2,9Hz),7.71(1H,dd,J=2,9Hz),6.62-6.57(2H,m),3.88-3.74(2H,m),3.18-2.99(4H,m),2.88-2.70(2H,m),2.59-2.42(4H,m),2.18(2H,d,J=7Hz),1.81-1.57(3H,m),1.35-1.04(2H,m)
7	CDC1 <sub>3</sub> *:8.22-8.16(2H,m),7.95-7.86(2H,m),7.80(1H,s),7.56-7.46(2H,m),6.75-6.68(2H,m),4.00-3.92(2H,m),3.25-3.13(4H,m),3.06-2.95(2H,m),2.60-2.50(4H,m),2.23(2H,d,J=7Hz),1.93-1.72(3H,m),1.28-1.10(2H,m)
8	DMSO-d <sub>6</sub> :8.21(1H,dd,J=5,8Hz),8.14-8.08(2H,m),8.04(1H,s),7.94-7.87(1H,m),7.51(1H,dt,J=3,9Hz),6.91-6.83(2H,m),4.03-3.87(2H,m),3.14-2.97(4H,m),2.95-2.78(2H,m),2.57-2.49(4H,m),2.15(2H,d,J=7Hz),1.85-1.62(3H,m),1.12-0.93(2H,m)
9	CDC1 <sub>3</sub> *:8.25-8.17(2H,m),7.90-7.80(2H,m),7.76(1H,s),7.48-7.42(1H,m),6.67-6.59(2H,m),3.90-3.78(2H,m),3.23-3.11(4H,m),2.85-2.74(2H,m),2.60-2.48(4H,m),2.21(2H,d,J=7Hz),1.85-1.53(3H,m),1.30-1.09(2H,m)
10	CDC1 <sub>3</sub> *:8.24-8.11(2H,m),7.95(1H,s),7.49-7.36(2H,m),6.87-6.66(3H,m),4.06-3.90(5H,m),3.25-2.95(6H,m),2.61-2.40(4H,m),2.22(2H,d,J=7Hz),1.95-1.72(3H,m),1.33-1.07(2H,m)
11	CDC1 <sub>3</sub> *:8.24-8.18(2H,m),7.77(1H,d,J=9Hz),7.71(1H,s),7.29(1H,d,J=2Hz),7.09(1H,dd,J=2,9Hz),6.65-6.59(2H,m),3.91(3H,s),3.89-3.78(2H,m),3.24-3.06(4H,m),2.85-2.72(2H,m),2.58-2.44(4H,m),2.21(2H,d,J=7Hz),1.85-1.56(3H,m),1.35-1.08(2H,m)

【表 3】

表1-3

実施例 番号	NMR (ppm) (*:300MHz, 無印:270MHz)
21	CDC1 <sub>3</sub> : 8.31(1H, s), 8.20-8.10(2H, m), 8.03(1H, d, J=9Hz), 7.95-7.82(2H, m), 7.78-7.70(1H, m), 7.68-7.58(1H, m), 6.62-6.57(2H, m), 3.89-3.78(2H, m), 3.15-2.98(4H, m), 2.88-2.73(2H, m), 2.56-2.44(4H, m), 2.37(3H, s), 2.18(2H, d, J=7Hz), 1.80-1.60(3H, m), 1.28-1.05(2H, m)
22	CDC1 <sub>3</sub> *: 8.28-8.13(3H, m), 7.96(1H, d, J=9Hz), 7.73-7.64(1H, m), 7.47-7.37(2H, m), 6.96-6.90(1H, m), 6.63-6.54(2H, m), 4.40-4.10(1H, m), 3.90-3.74(2H, m), 3.16-2.97(4H, m), 2.83-2.68(2H, m), 2.58-2.40(4H, m), 2.17(2H, d, J=7Hz), 1.80-1.60(3H, m), 1.22-1.02(2H, m)

【0146】

実施例23 4-[ (E) -4-クロロスチリルスルホニル] -1-[ 1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オンの合成  
 <工程1> 4-[ N-(2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ) エチル) アミノメチル] -1-(4-ピリジル) ピペリジンボラン錯体の合成

1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメタノール (3.0 g) を用い実施例3<工程1>の方法により得られた粗生成物を無水塩化メチレン (13 ml) に懸濁させ、N-*t*-ブトキシカルボニル-1, 2-エチレンジアミン (0.54 g)、次いで、酢酸 (0.31 ml) を加えた。アルゴン雰囲気下室温で30分間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (1.33 g) を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液でpH9に調整した後、塩化メチレンにて抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール=99:1) で精製し、表題化合物 (0.62 g) を得た。

【0147】

NMRスペクトル (CDC1<sub>3</sub>) δ ppm: 8.22~8.14 (2H, m), 6.73~6.64 (2H, m), 4.20~3.92 (2H, m), 3.29

~3.12 (2H, m), 3.12~2.98 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=6 Hz), 2.54 (2H, d, J=7 Hz), 1.99~1.72 (3H, m), 1.45 (9H, s), 1.33~1.15 (2H, m)

【0148】

<工程2> 4-[N-ブロモアセチル-N-(2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)アミノメチル]-1-(4-ピリジル)ピペリジンボラン錯体の合成

工程1で得られた化合物(0.6g)の無水塩化メチレン(5ml)溶液にトリエチルアミン(0.28ml)を加え、次いで氷水冷下ブロモアセチルクロリド(0.31g)の無水塩化メチレン(5ml)溶液を滴下した。アルゴン雰囲気下室温で2時間攪拌した。反応液に氷水を加え、塩化メチレンにて抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール=99:1)で精製し、表題化合物(0.61g)を得た。

【0149】

NMRスペクトル(\*CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.26~8.15 (2H, m), 6.75~6.65 (2H, m), 4.18~3.84 (4H, m), 3.56~3.45 (2H, m), 3.37~3.21 (4H, m), 3.13~2.99 (2H, m), 2.25~2.10 (1H, m), 1.92~1.77 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.39~1.19 (2H, m)

【0150】

<工程3> 4-[N-(2-アミノエチル)-N-ブロモアセチルアミノメチル]-1-(4-ピリジル)ピペリジントリフルオロ酢酸塩の合成

工程2で得られた化合物(0.54g)にアニソール(0.29g)、および氷水冷下トリフルオロ酢酸(2.3ml)を加え、アルゴン雰囲気下室温で1.5時間攪拌した。反応液にエーテル(50ml)を加え激しく攪拌した。静置後、上清をデカンテーションにより除き、更にエーテル(50ml)を加えて、この操作を繰り返した。残渣にエーテル(50ml)を加え、十分細粉化した後、



濾過して表題化合物 (0.58 g) を得た。

【0151】

NMRスペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.26~8.16 (2H, m), 7.23~7.13 (2H, m), 4.55~4.35 (2H, m), 4.34~4.18 (2H, m), 3.60~3.45 (2H, m), 3.29~2.87 (6H, m), 2.15~1.96 (1H, m), 1.78~1.63 (2H, m), 1.32~1.04 (2H, m)

【0152】

<工程4> 1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

工程3で得られた化合物 (0.46 g) の無水ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に氷水冷下トリエチルアミン (1.43 ml) を加え、同温で1時間さらに室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をそのまま次の反応に用いた。

【0153】

HRMS:  $C_{15}H_{22}N_4O$  ( $M^+$ ) 計算値 274.1793 実測値 274.1767

NMRスペクトル (\*CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8.24~8.20 (2H, m), 6.67~6.63 (2H, m), 3.96~3.86 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.40~3.26 (4H, m), 3.14~3.06 (2H, m), 2.92~2.81 (2H, m), 2.10~1.94 (1H, m), 1.90~1.72 (2H, m), 1.42~1.24 (2H, m)

【0154】

<工程5> 4-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

工程4で得られた粗生成物を無水塩化メチレン (34 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.72 ml) 次いで (E)-4-クロロスチリルスルホニルクロリド (245 mg) の無水塩化メチレン (5 ml) 溶液を加え、アルゴン雰囲気

下室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液でpH9に調整した後、塩化メチレンにて抽出した。水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール=99：1～19：1）で精製し、表題化合物（130mg）を得た。

## 【0155】

HRMS： $C_{23}H_{27}ClN_4O_3S$  ( $M^+$ ) 計算値474.1492 実測値474.1503

NMRスペクトル ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 8.28～8.20 (2H, m), 7.49 (1H, d,  $J=16$  Hz), 7.48～7.38 (4H, m), 6.69～6.58 (3H, m), 3.89 (2H, s), 3.94～3.78 (2H, m), 3.57～3.44 (4H, m), 3.32 (2H, d,  $J=7$  Hz), 2.88～2.72 (2H, m), 2.05～1.87 (1H, m), 1.83～1.64 (2H, m), 1.40～1.22 (2H, m)

## 【0156】

実施例24 4-(6-ブロモナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成  
実施例23<工程5>と同様の方法で、6-ブロモナフタレン-2-イルスルホニルクロリド(22.3mg)を用い合成を行い、表題化合物(12mg)を得た。

## 【0157】

HRMS： $C_{25}H_{27}BrN_4O_3S$  ( $M^+$ ) 計算値542.0987 実測値542.1022

NMRスペクトル ( $*CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 8.37～8.34 (1H, m), 8.26～8.19 (2H, m), 8.16～8.11 (1H, m), 7.93 (1H, d,  $J=9$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J=9$  Hz), 7.80 (1H, dd,  $J=2, 9$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J=2, 9$  Hz), 6.66～6.59 (2H, m), 3.89～3.77 (2H, m), 3.80 (2H, s), 3.49～3.38 (4H, m), 3.25 (2H, d,  $J=7$

Hz), 2.84~2.72 (2H, m), 1.99~1.83 (1H, m), 1.68~1.57 (2H, m), 1.35~1.17 (2H, m)

【0158】

実施例401 1-[ (E) -4-クロロスチリルスルホニル] -4-[ 1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジンメタンスルホン酸塩の合成

実施例3<工程4>で得られた化合物(50mg)のメタノール(1ml)溶液にメタンスルホン酸(10.4mg)を加えた。これを減圧下溶媒を留去し、表題化合物(60mg)を得た。

【0159】

NMRスペクトル(\*DMSO-d<sub>6</sub>)δ ppm: 8.22~8.14 (2H, m), 7.83 (2H, d, J=8Hz), 7.53 (2H, d, J=8Hz), 7.47~7.33 (2H, m), 7.19~7.12 (2H, m), 4.24~4.12 (2H, m), 3.55~3.25 (4H, m), 3.21~3.04 (6H, m), 2.33 (3H, s), 2.30~2.18 (2H, m), 2.10~1.78 (3H, m), 1.18~1.00 (2H, m)

【0160】

実施例402 4-[ (E) -4-クロロスチリルスルホニル] -1-[ 1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例23<工程5>で得られた化合物(42mg)のメタノール(1ml)溶液にメタンスルホン酸(8.49mg)を加えた。これを減圧下溶媒を留去し、表題化合物(50mg)を得た。

【0161】

NMRスペクトル(\*DMSO-d<sub>6</sub>)δ ppm: 8.22~8.13 (2H, m), 7.84~7.77 (2H, m), 7.57~7.38 (4H, m), 7.16~7.08 (2H, m), 4.18~4.06 (2H, m), 3.77 (2H, s), 3.55~3.27 (2H, m), 3.25~2.99 (4H, m), 2.56~2.43 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.01~1.

9.5 (1H, m), 1.72~1.61 (2H, m), 1.19~1.03 (2H, m)

【0162】

なお、本発明の実施例化合物1~402までの構造を図1に示した。実施例25~実施例400は、図のみに記載した。

【0163】

【発明の効果】

本発明化合物は、FXaを特異的に阻害し、強力な抗凝固作用を有する。従って、抗血液凝固薬または血栓もしくは塞栓によって引き起こされる疾病の予防・治療剤として有用である。上記疾病として、脳血栓、脳梗塞、脳塞栓、一過性脳虚血発作(TIA)等の虚血性脳血管障害における疾病、急性及び慢性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血栓溶解等の虚血性心疾患における疾病、肺梗塞、肺塞栓等の肺血管障害における疾病、さらに末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、汎発性血管内、凝固症候群(DIC)、人工血管の術後、人工弁置換後の血栓形成症、冠動脈バイパス術後における、再閉塞及び再狭窄、PTCAまたはPTCA術後における再閉塞及び再狭窄、体外循環時の血栓形成症等の各種血管障害における疾病等が挙げられる。更に、本発明化合物はインフルエンザウイルスの感染予防・治療剤としても有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】 図面1~34は、本発明実施例化合物の構造式をテーブル形式で表わしたもの(図1)である。 $S_1$ は6員環例を $R_1$ の置換基とともに示し、 $S_2$ はピペラジン環もしくはピペリジン環の組み合わせからなる2つの環を直接もしくはアルキレン基で架橋された部分の構造例を $R_2 \sim R_9$ の置換基とともに示し、 $S_3$ は式 $-Z_1-Z_2-Q$ の例を示す。

【図2】 本発明化合物の構造式の図である。

【図3】 本発明化合物の構造式の図である。

【図4】 本発明化合物の構造式の図である。

【図5】 本発明化合物の構造式の図である。

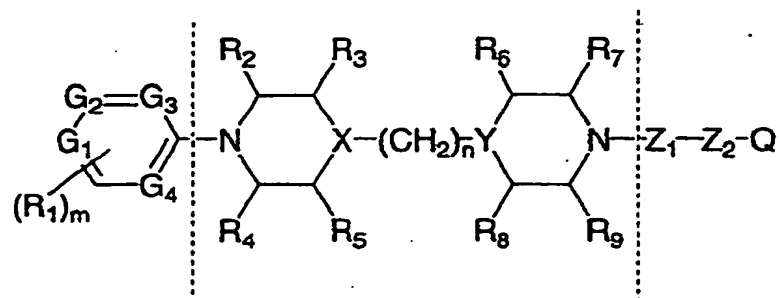
【図6】 本発明化合物の構造式の図である。

- 【図 7】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 8】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 9】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 10】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 11】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 12】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 13】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 14】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 15】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 16】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 17】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 18】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 19】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 20】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 21】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 22】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 23】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 24】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 25】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 26】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 27】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 28】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 29】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 30】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 31】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 32】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 33】 本発明化合物の構造式の図である。
- 【図 34】 本発明化合物の構造式の図である。

【書類名】

図面

【図1】



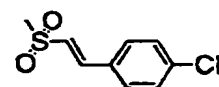
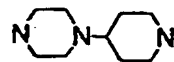
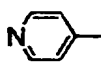
実施例

S 1

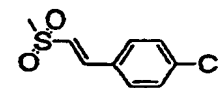
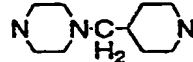
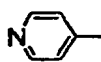
S 2

S 3

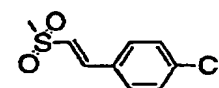
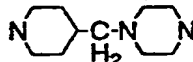
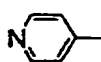
1



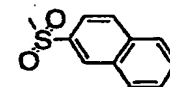
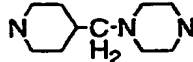
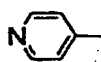
2



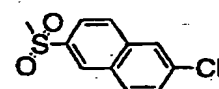
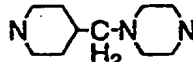
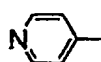
3



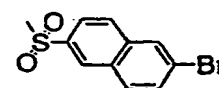
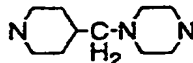
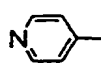
4



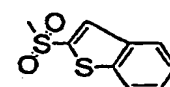
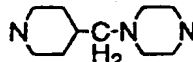
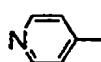
5



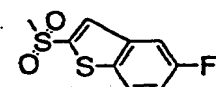
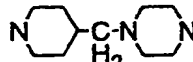
6



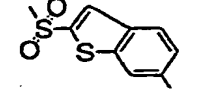
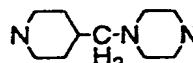
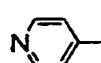
7



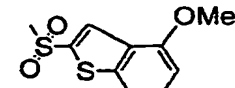
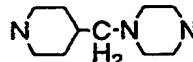
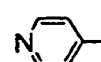
8



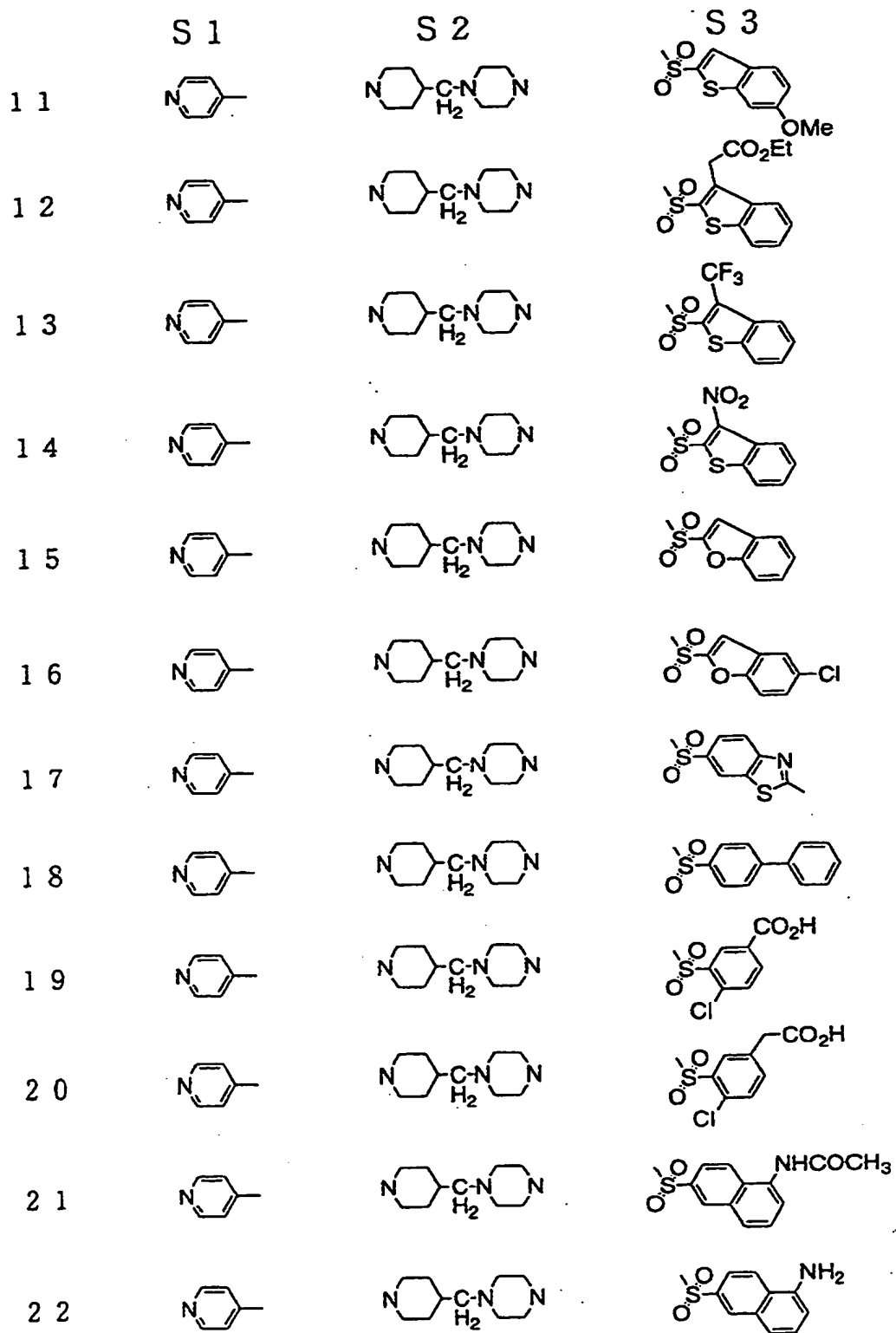
9



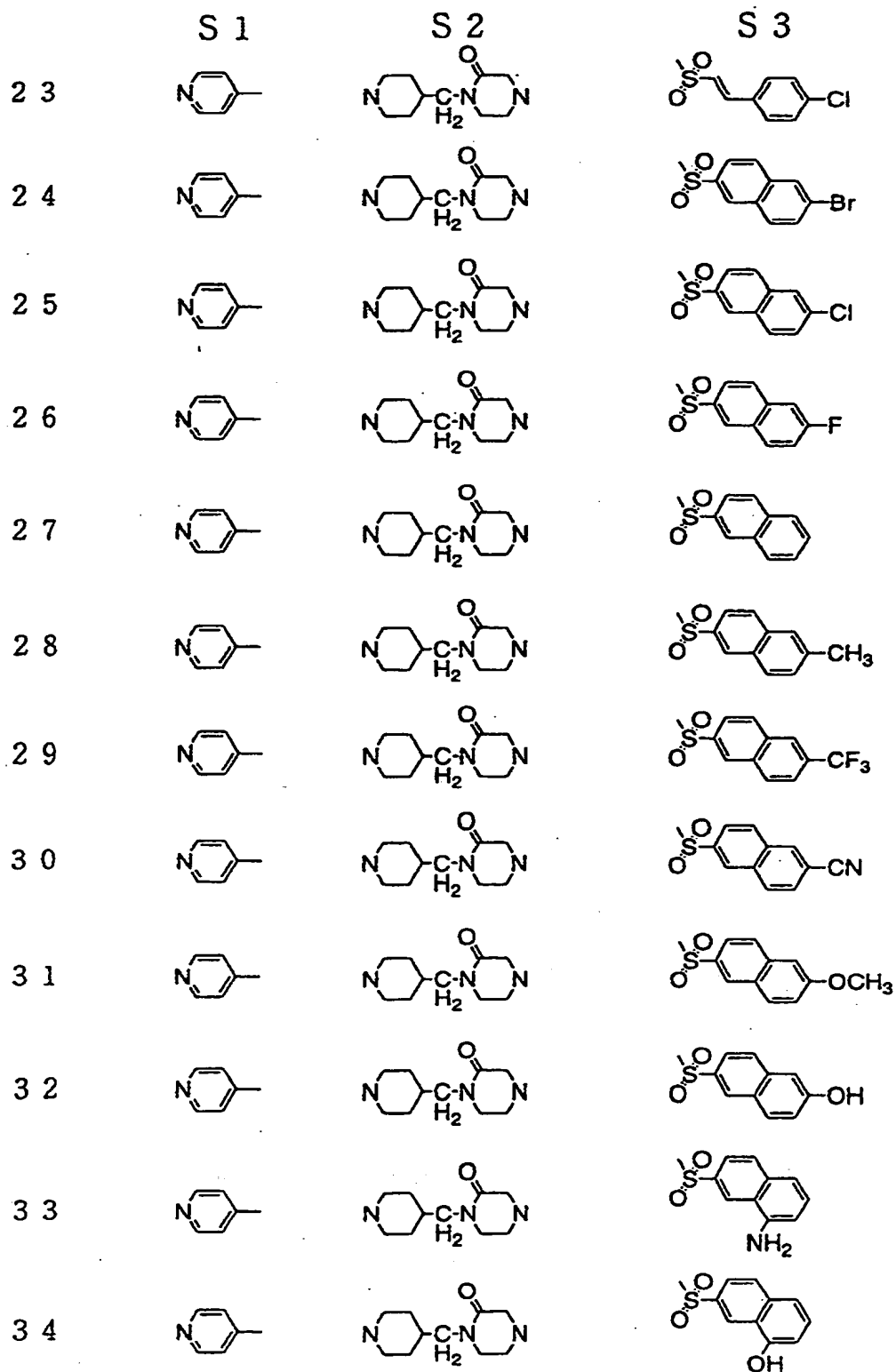
10



【図2】

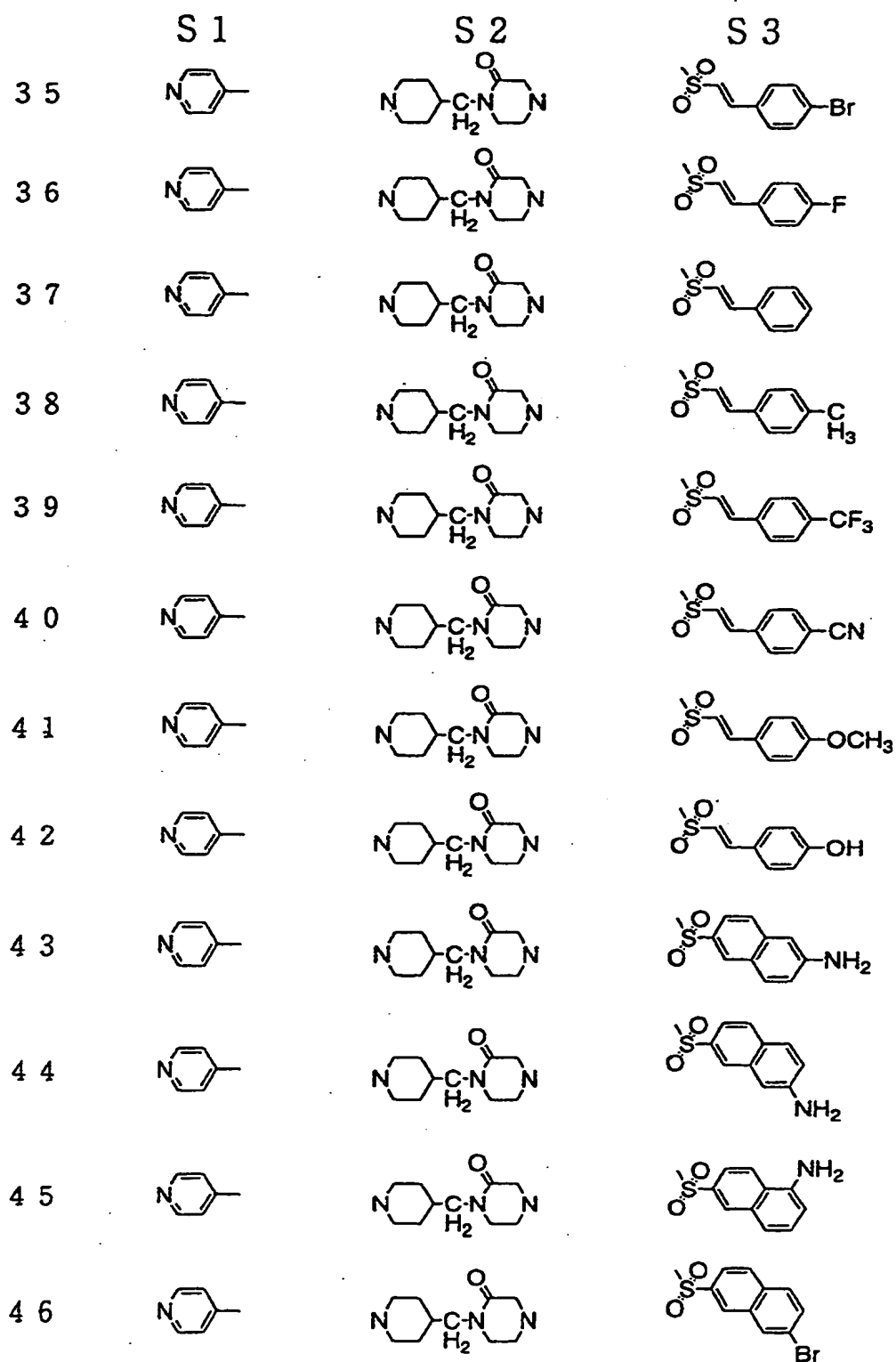


【图 3】

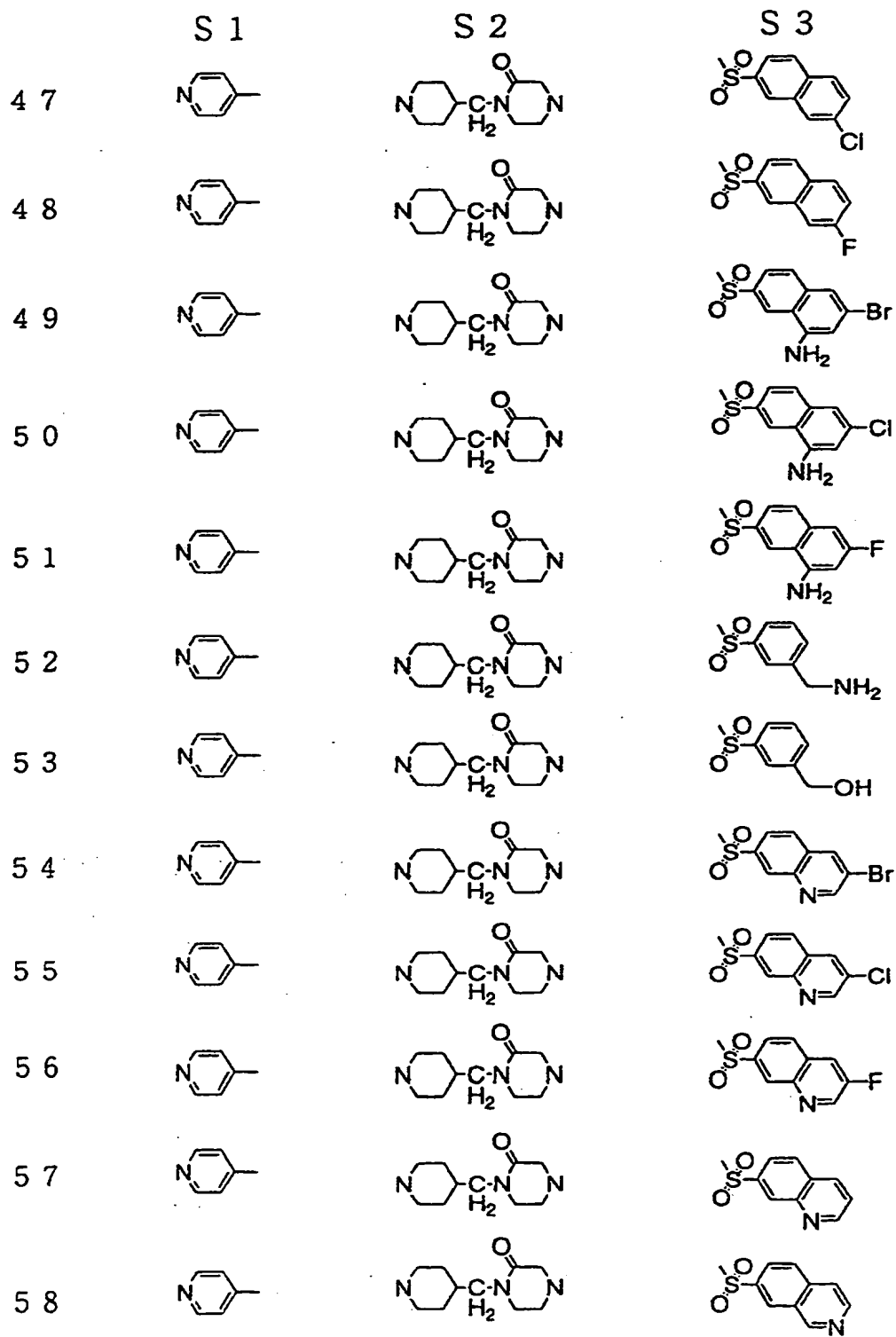




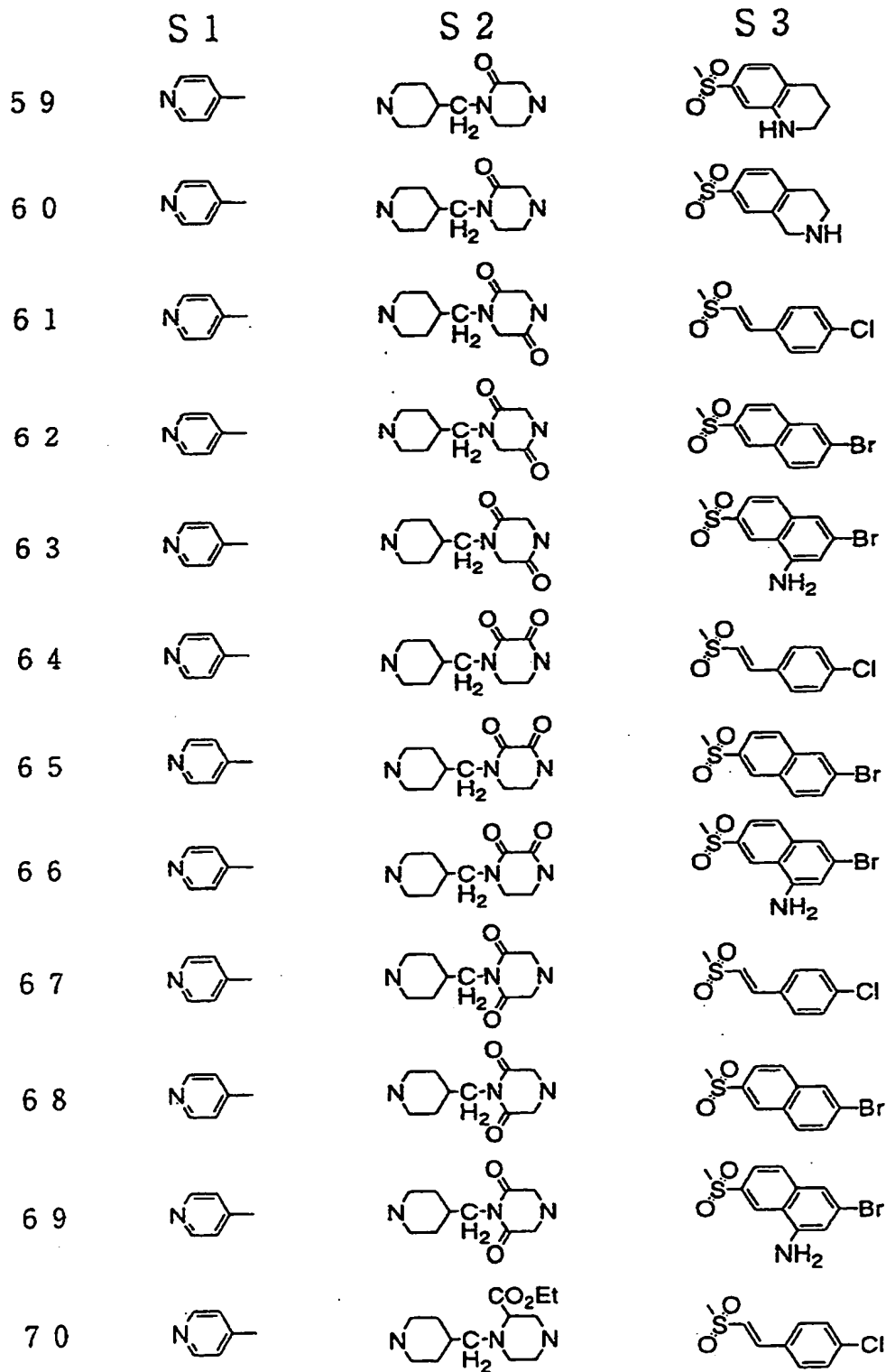
【图4】



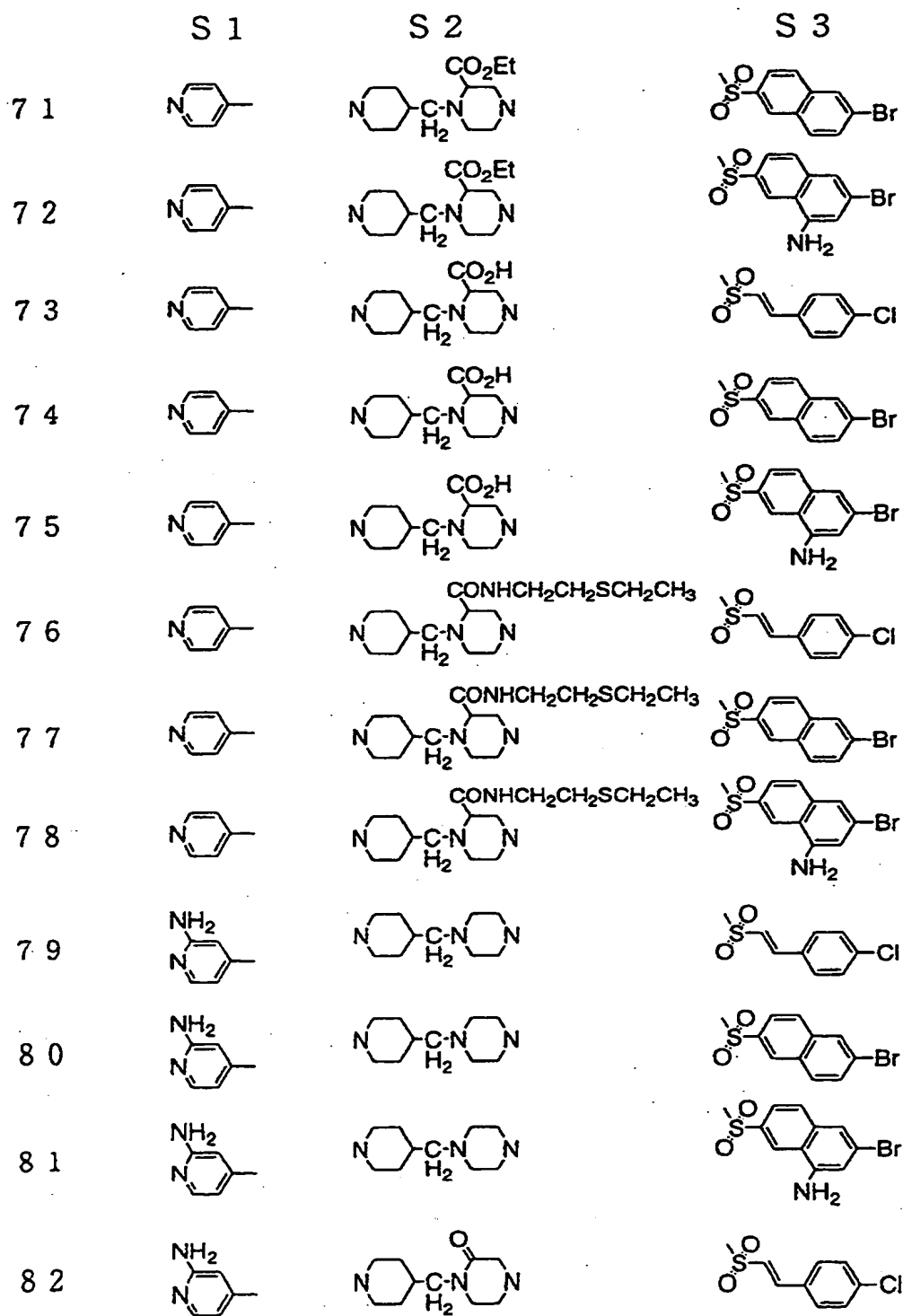
【図5】



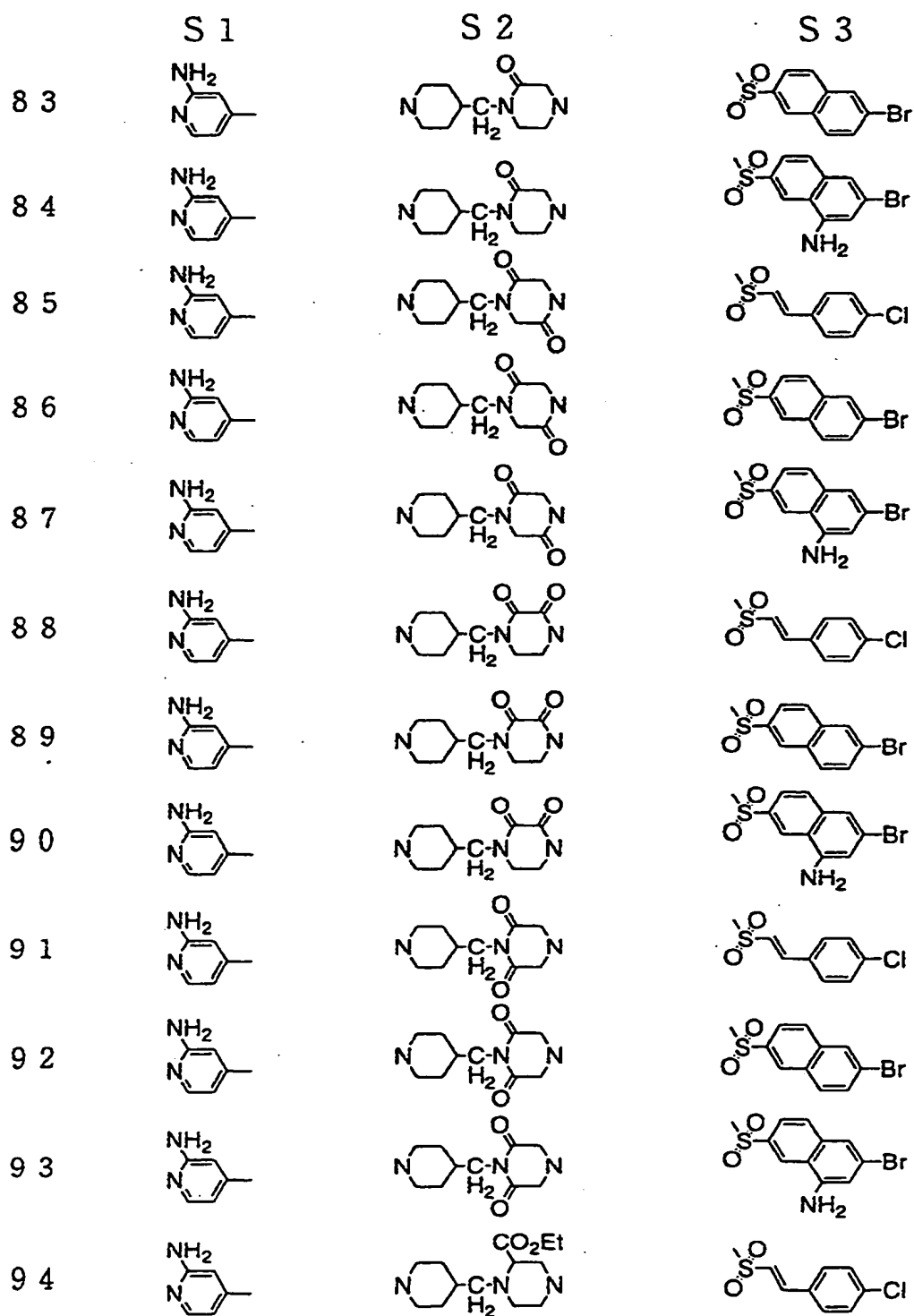
【図6】



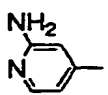
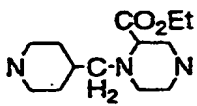
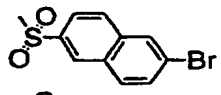
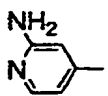
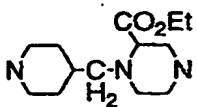
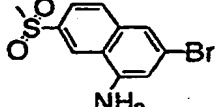
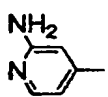
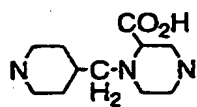
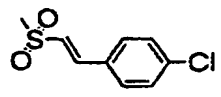
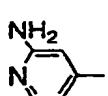
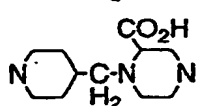
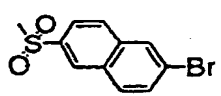
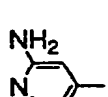
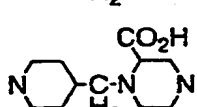
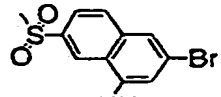
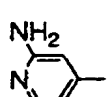
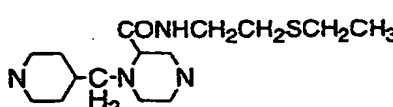
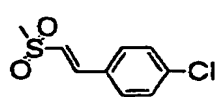
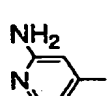
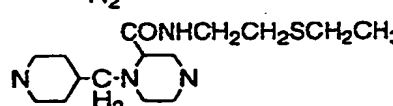
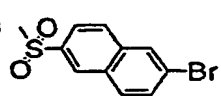
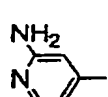
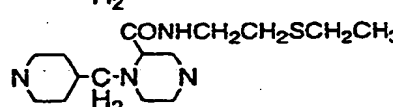
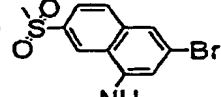
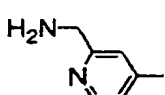
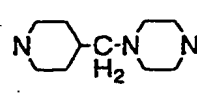
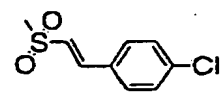
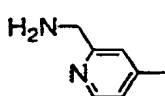
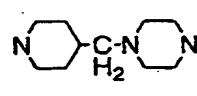
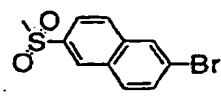
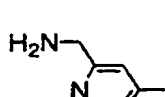
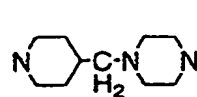
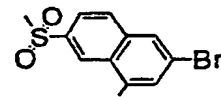
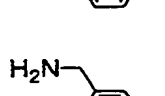
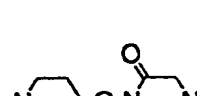
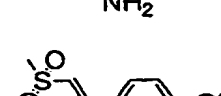
【図 7】



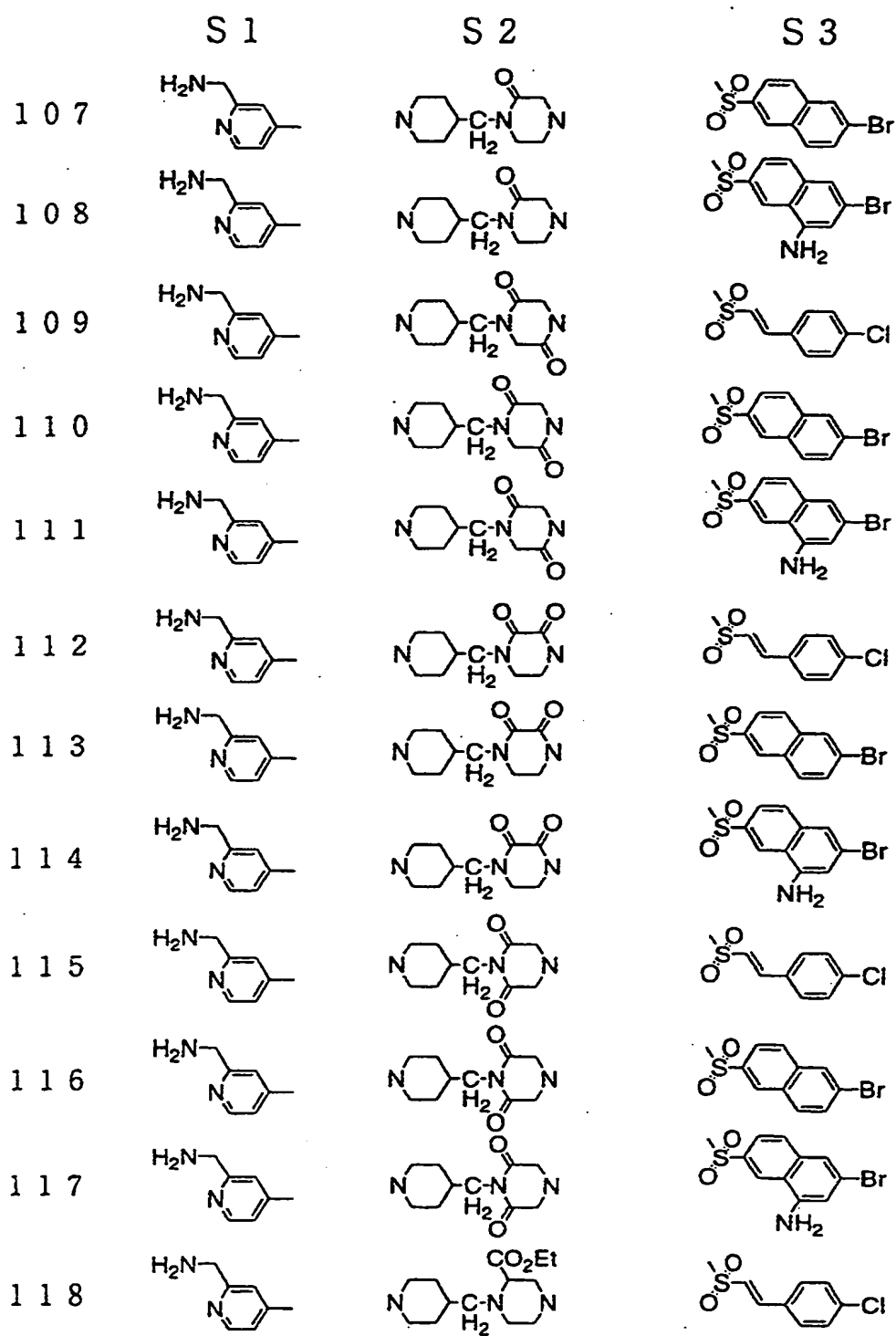
【図 8】



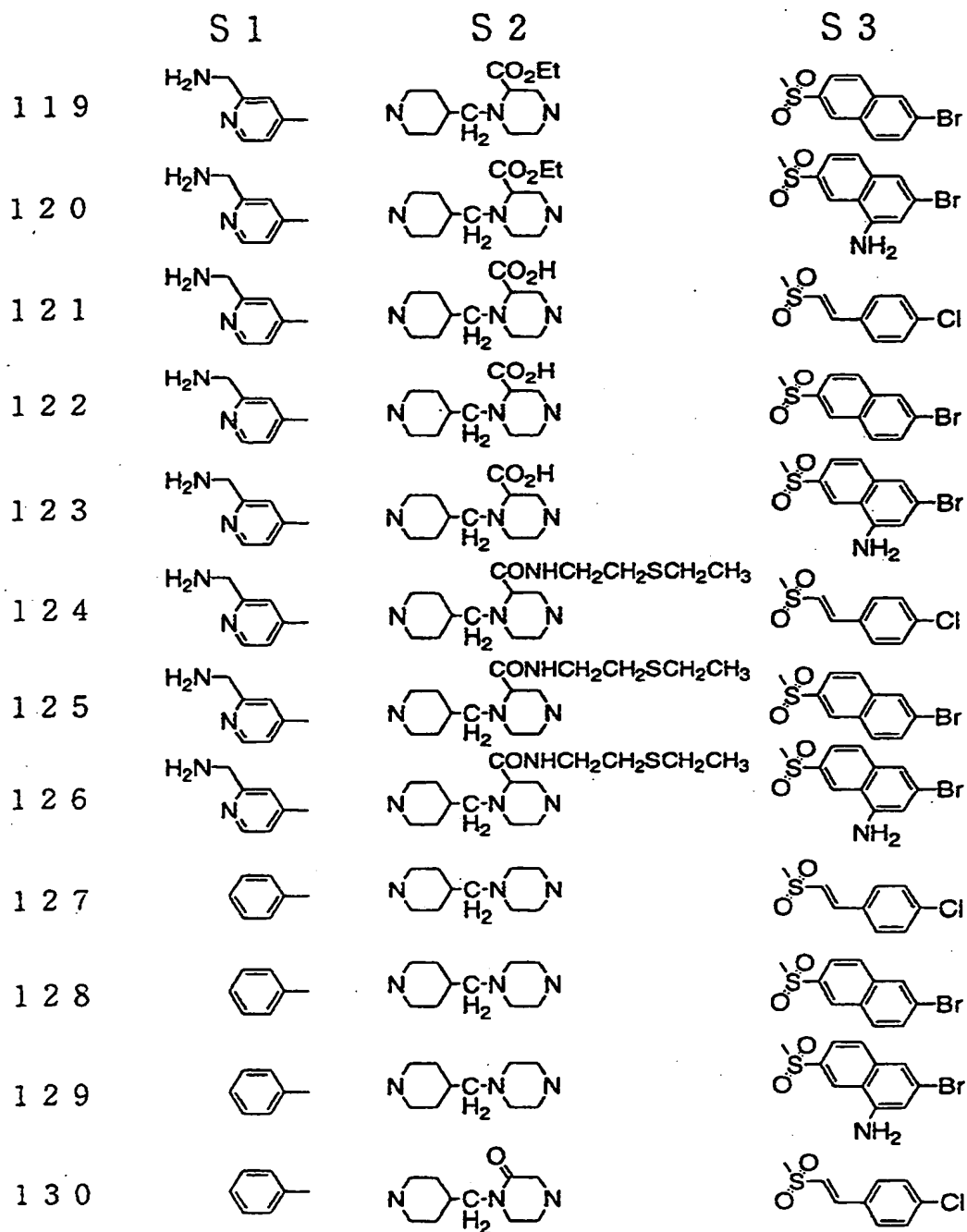
【図9】

	S 1	S 2	S 3
9 5			
9 6			
9 7			
9 8			
9 9			
1 0 0			
1 0 1			
1 0 2			
1 0 3			
1 0 4			
1 0 5			
1 0 6			

【図10】

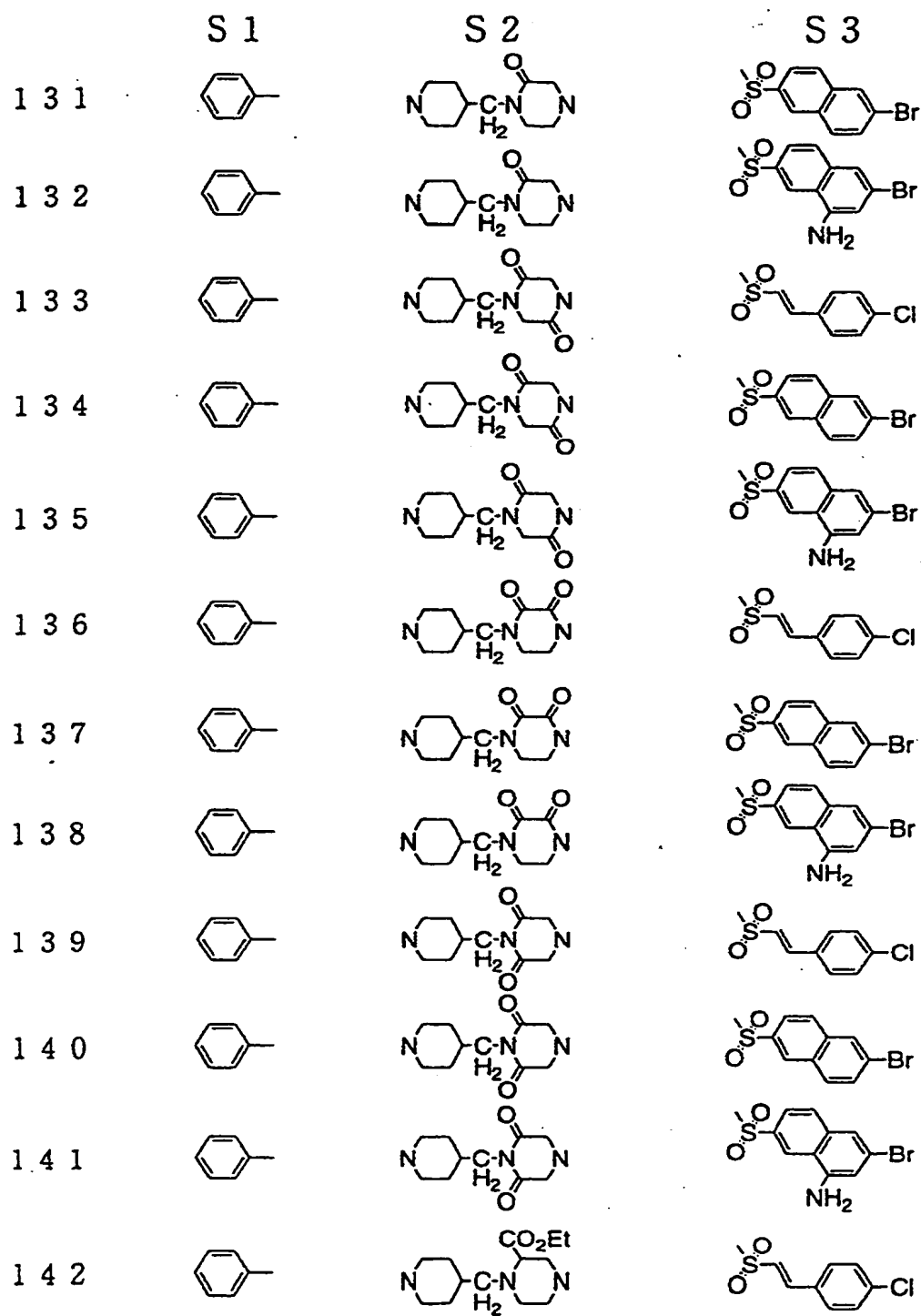


【图 1 1】

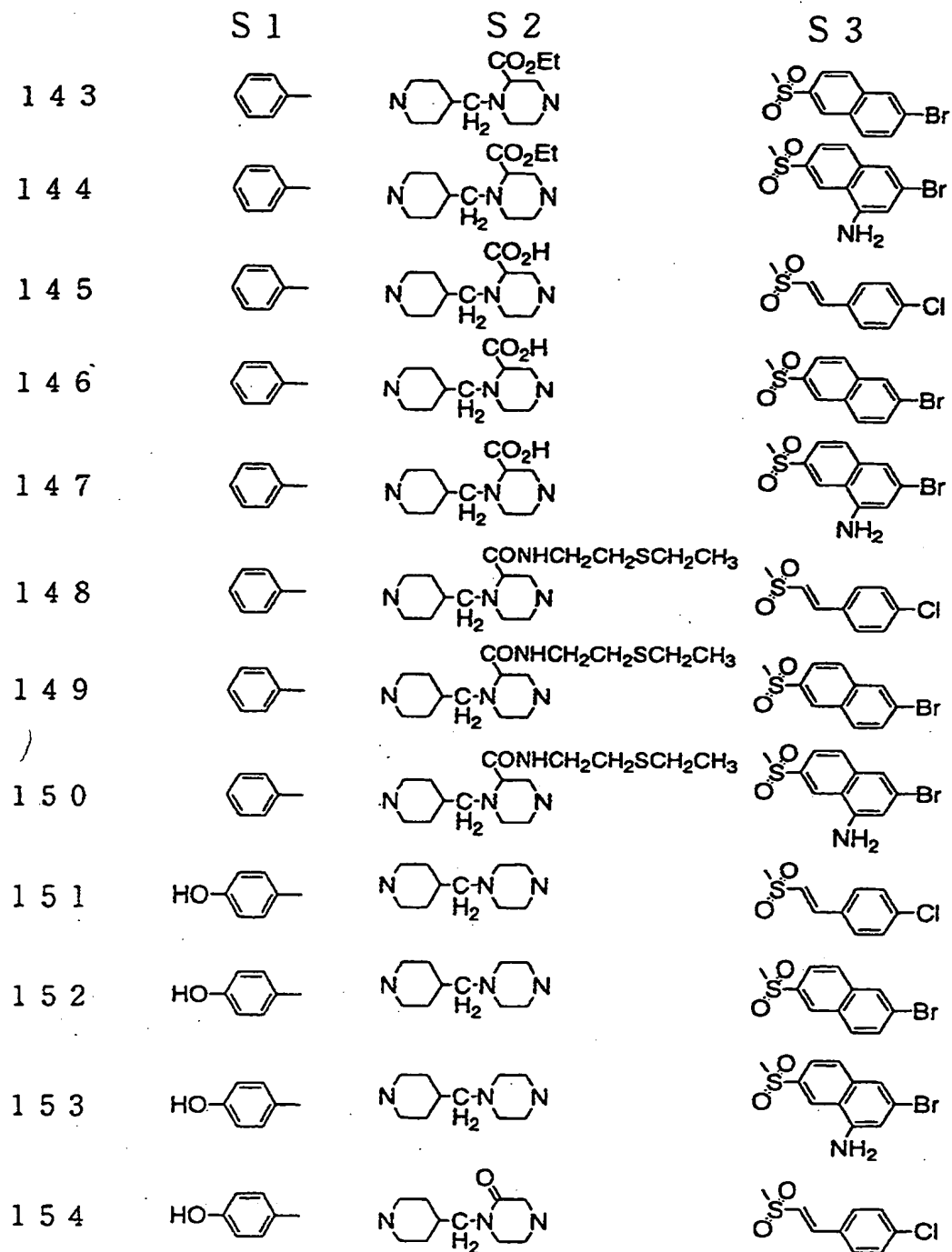




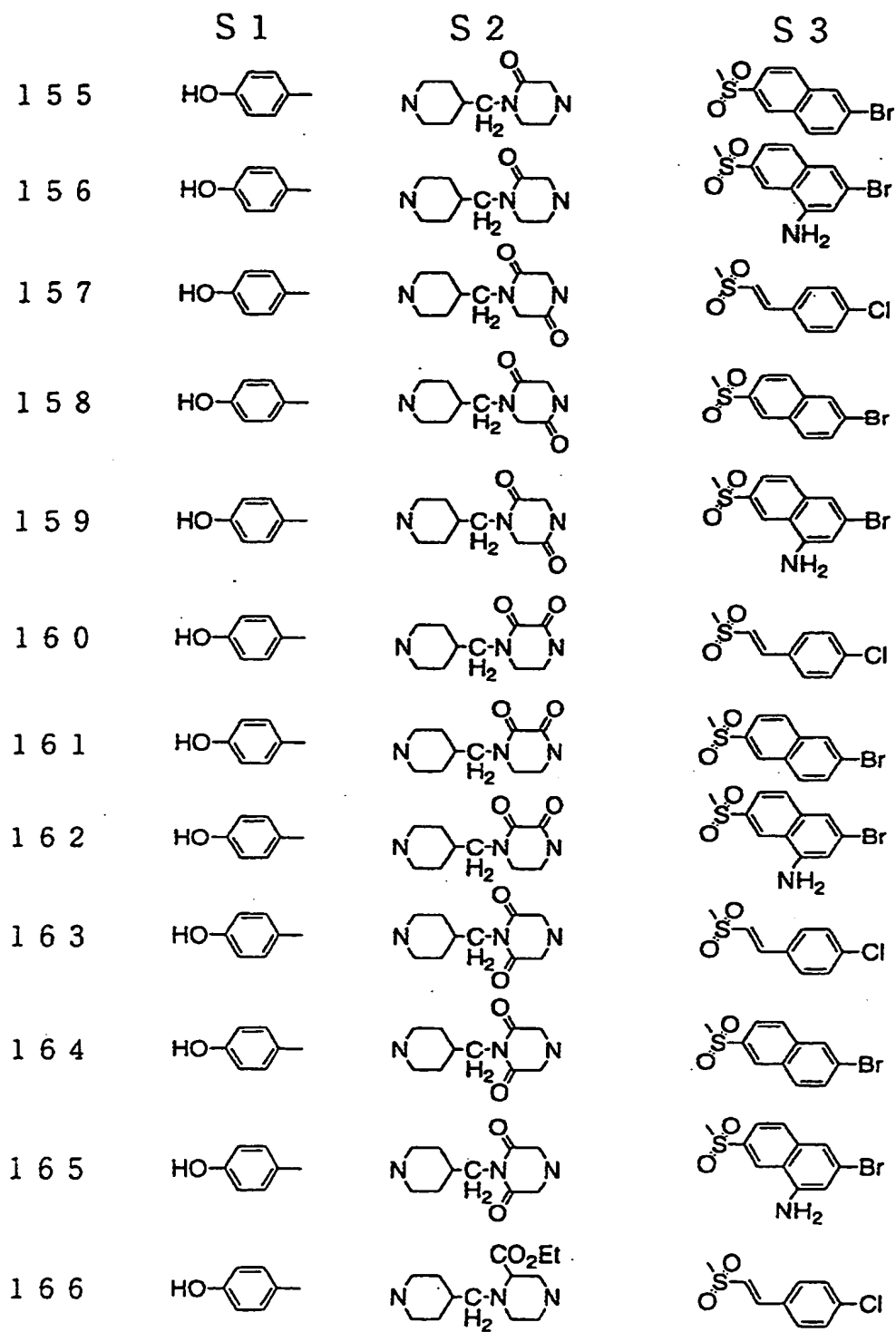
【図12】



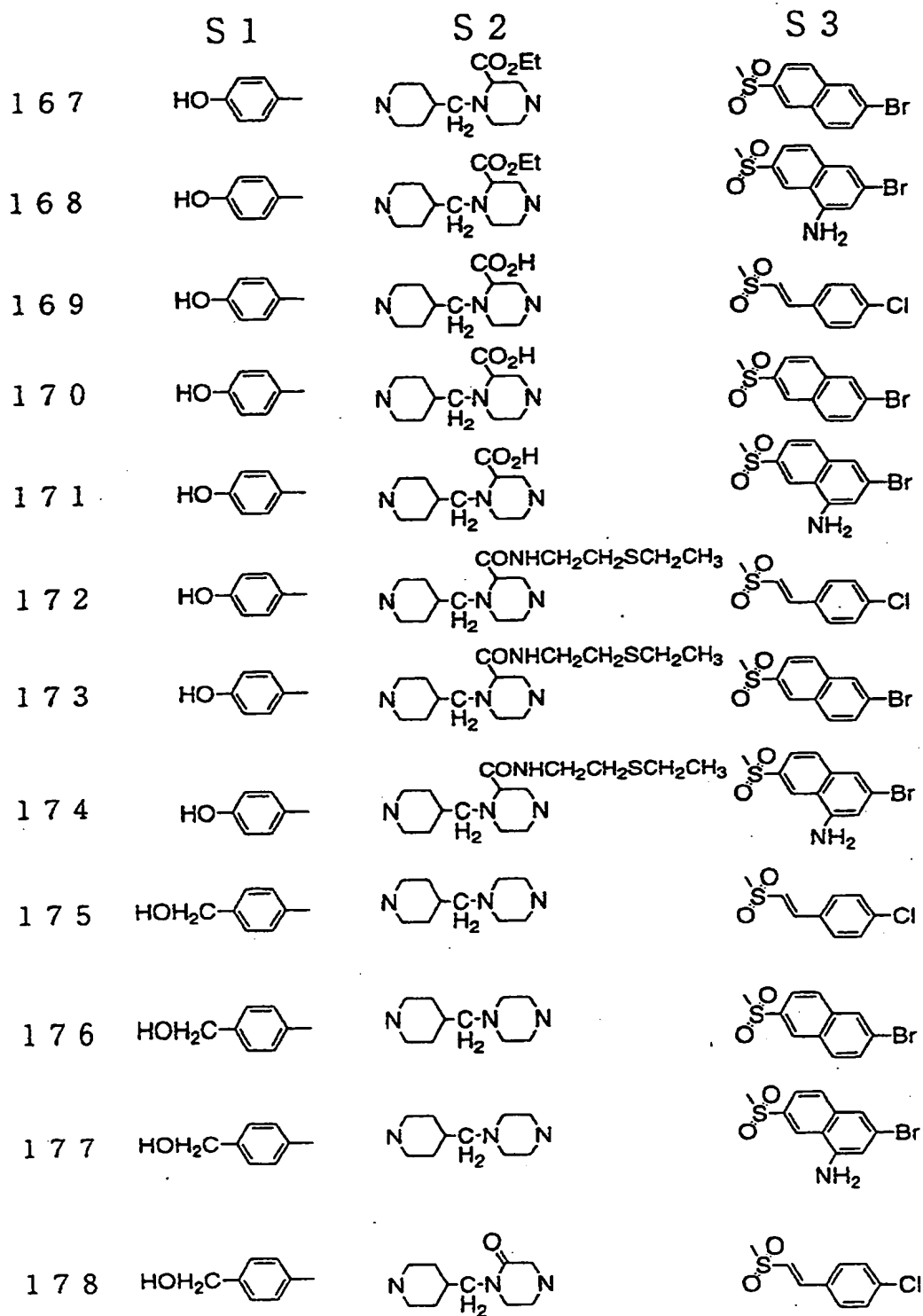
【图 13】



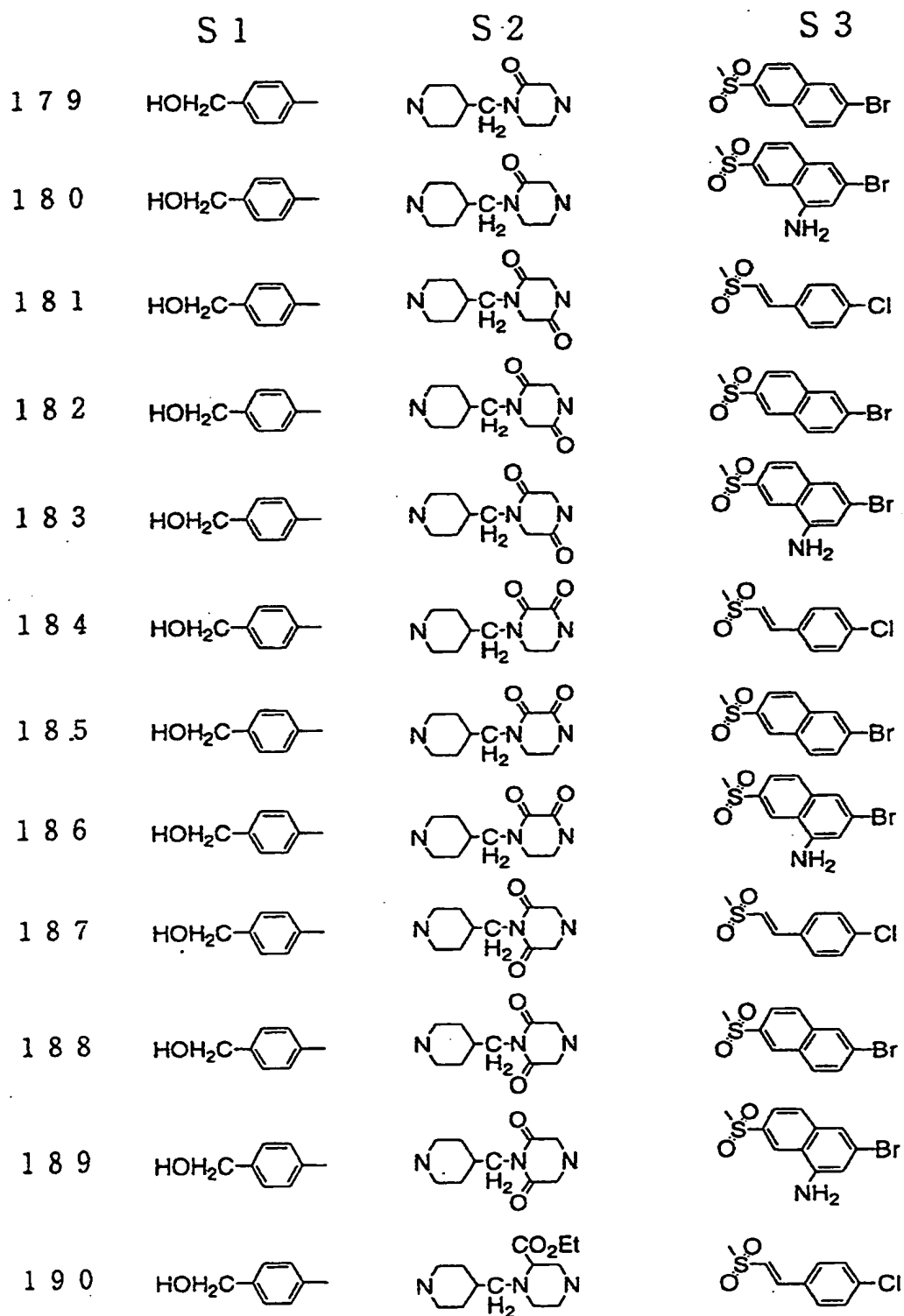
【図14】



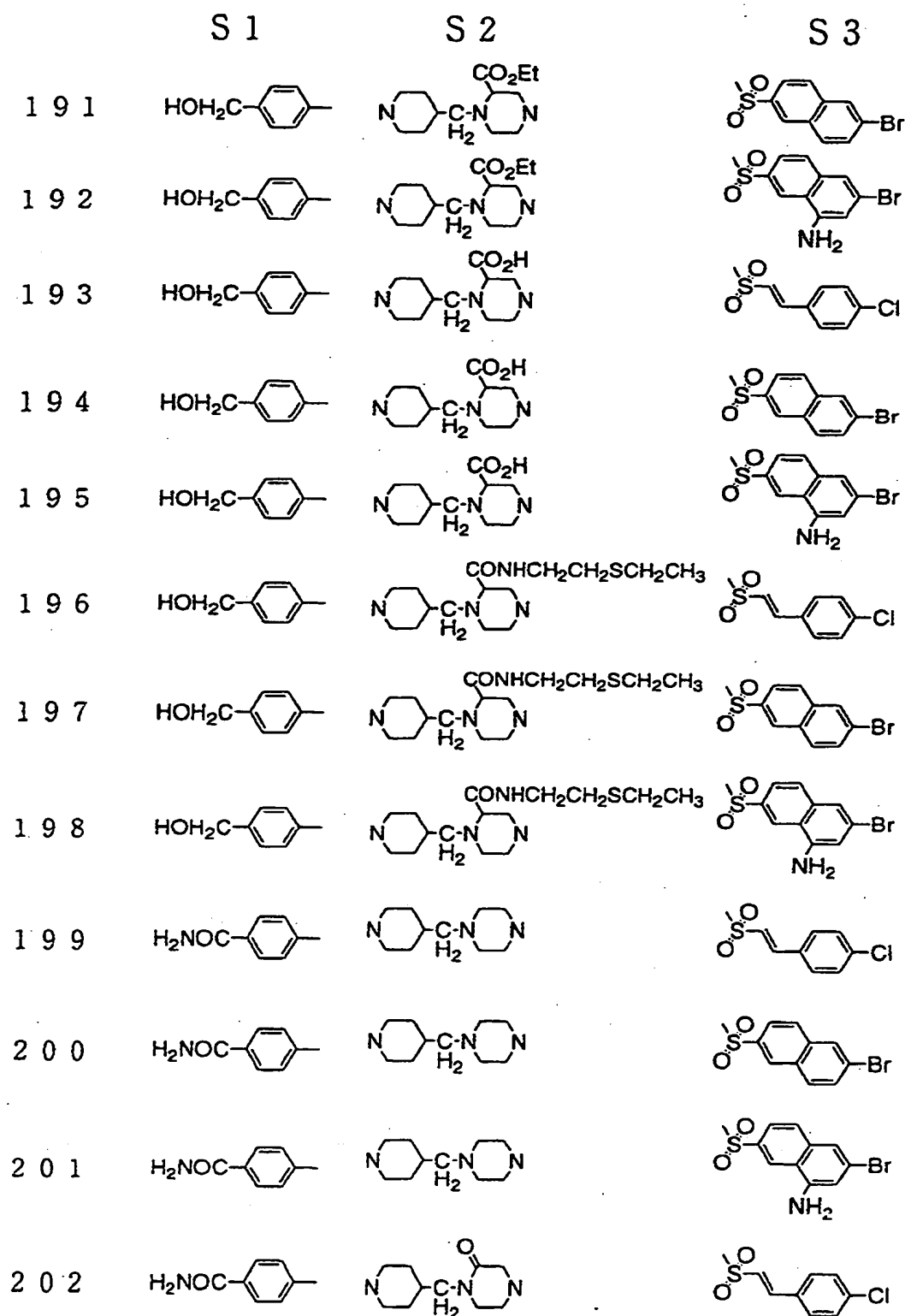
【图 15】



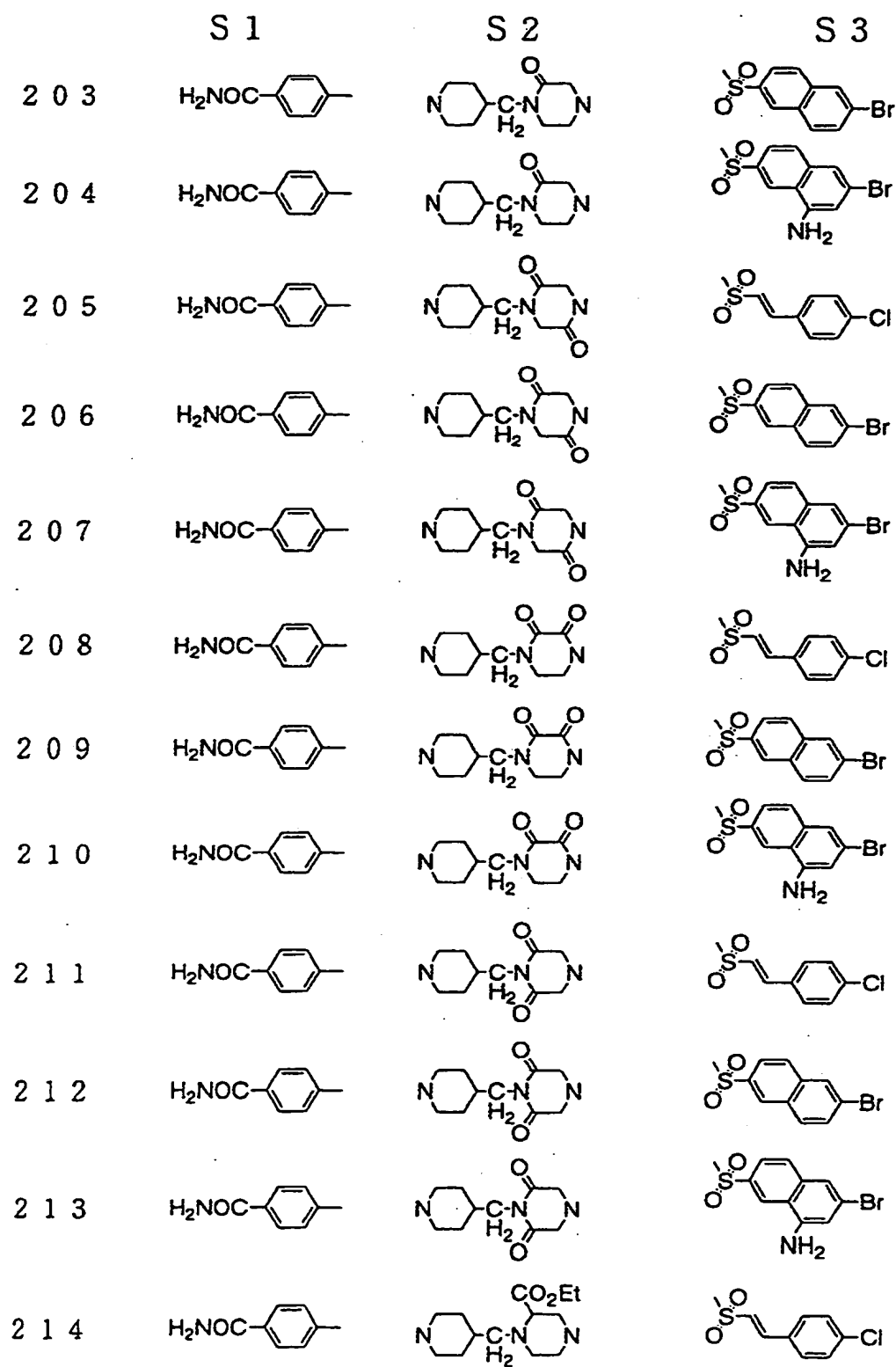
【図16】



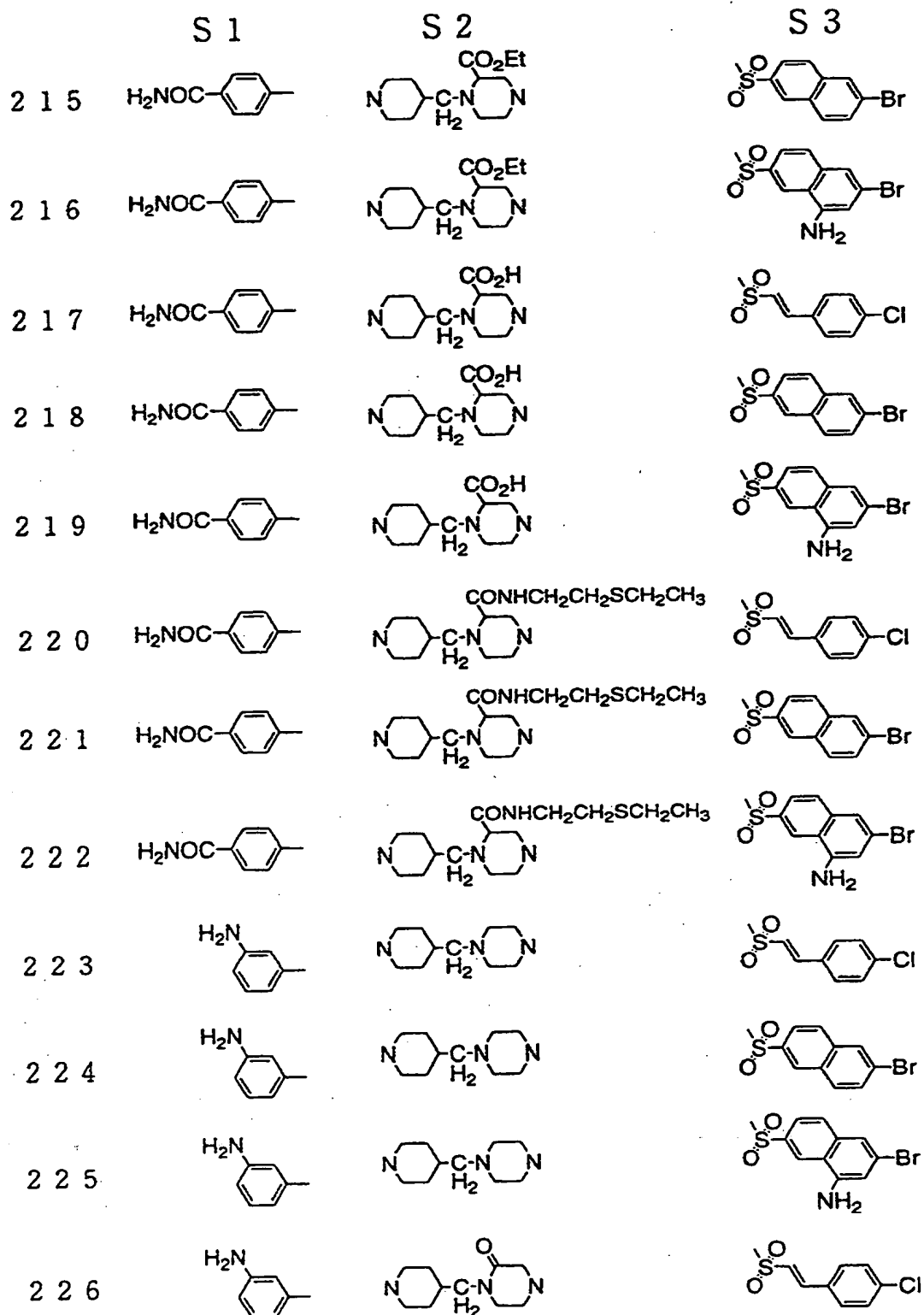
【图 17】



【図18】

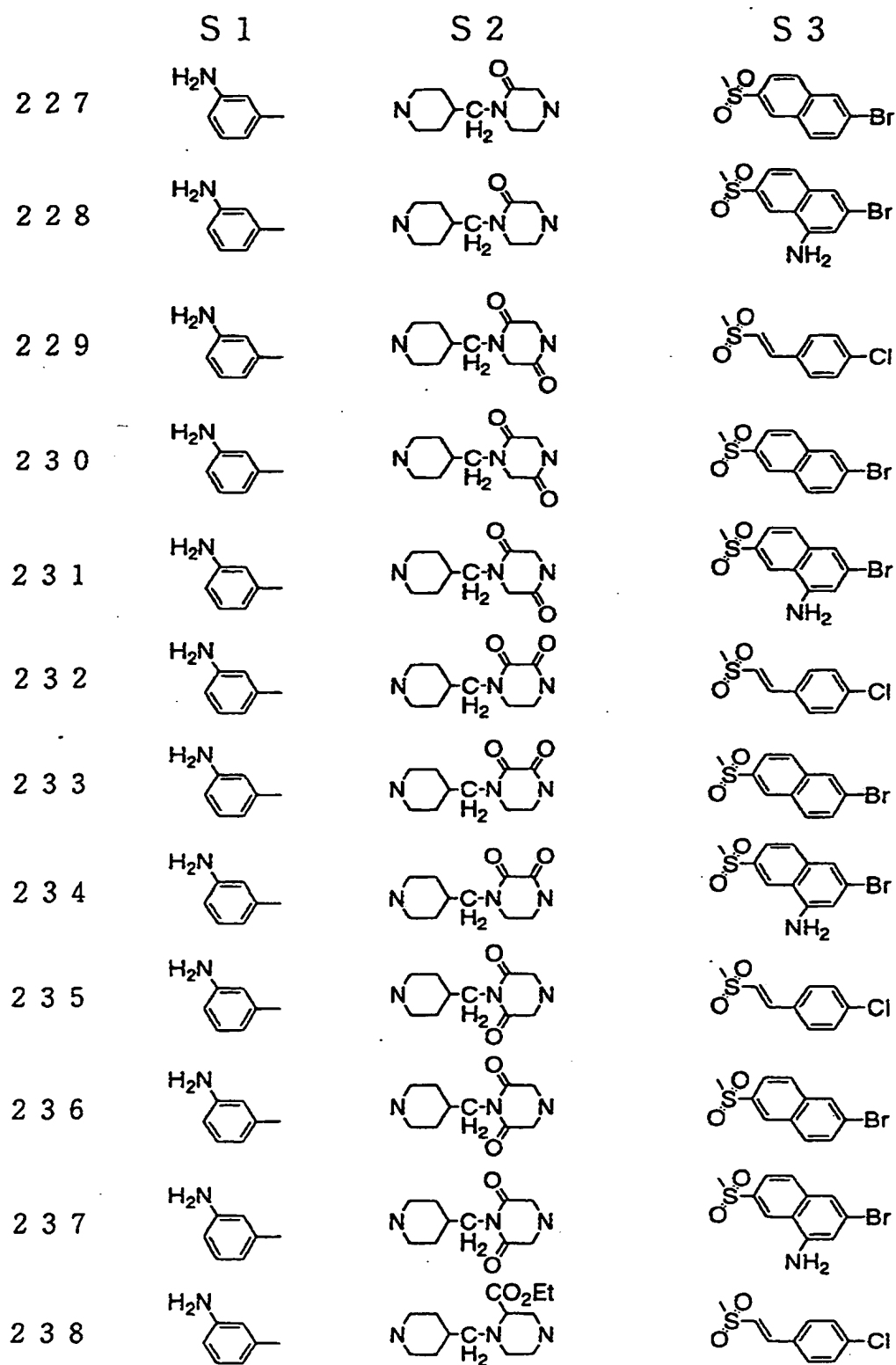


【图 19】

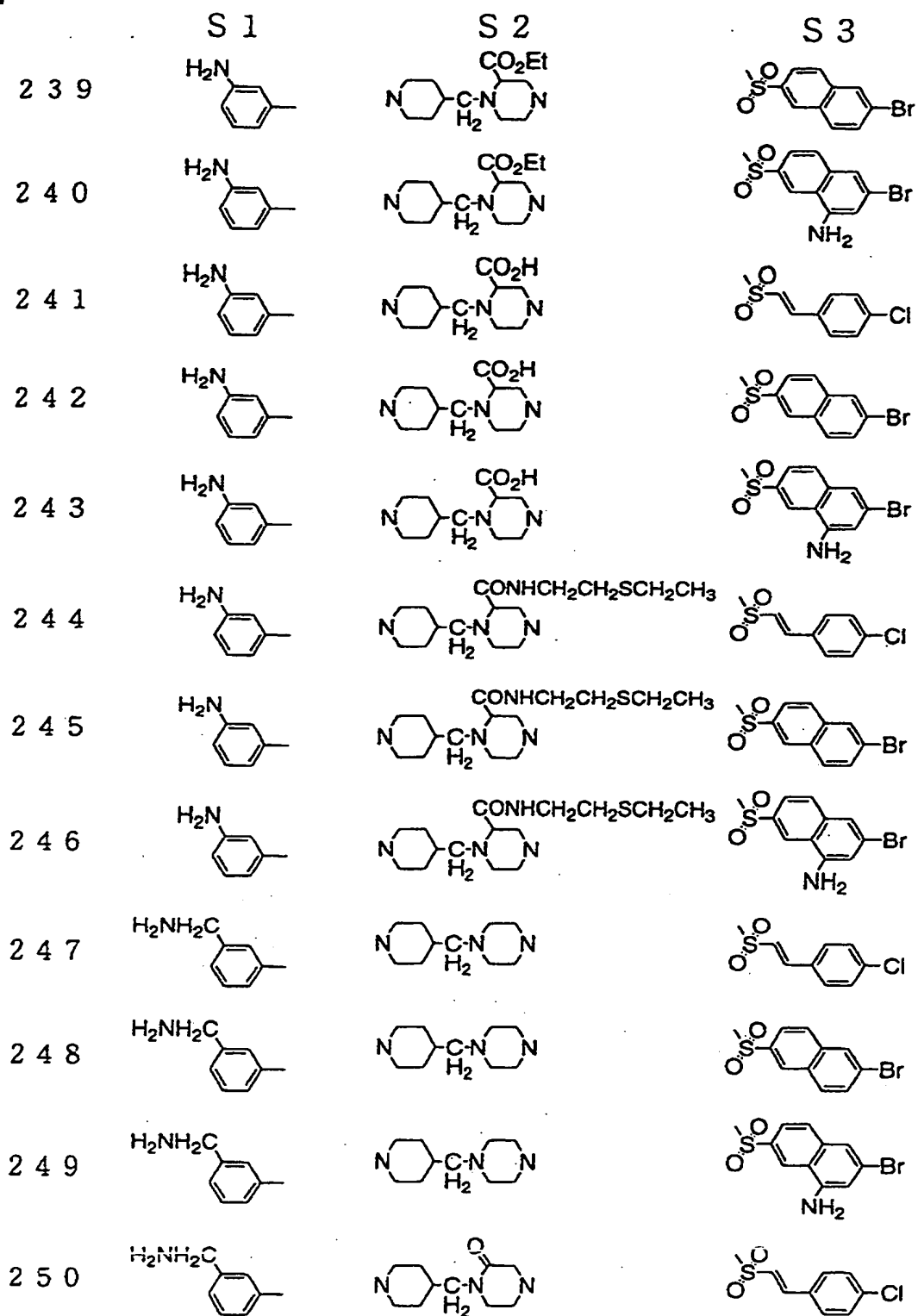




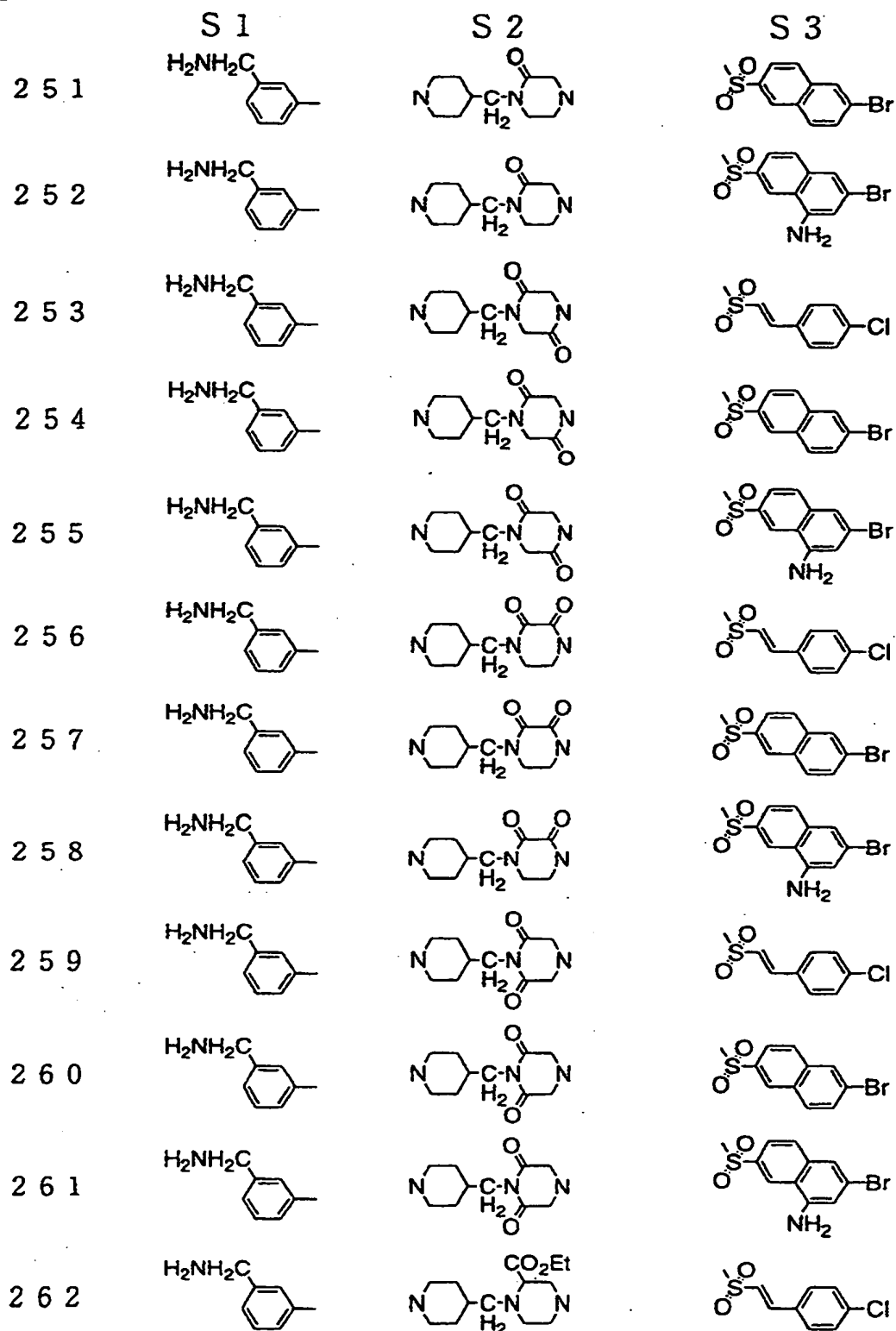
【図20】



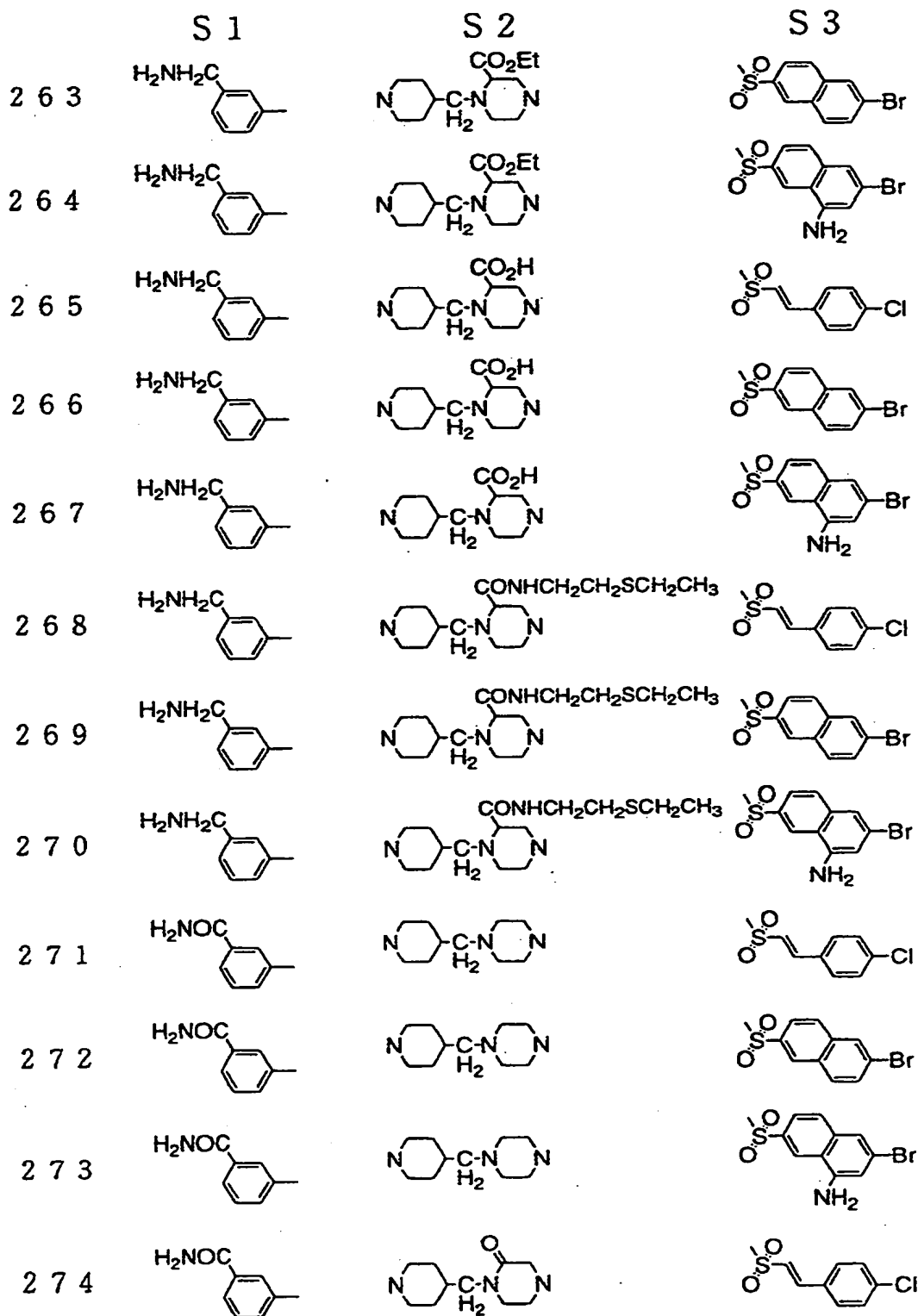
【図 21】



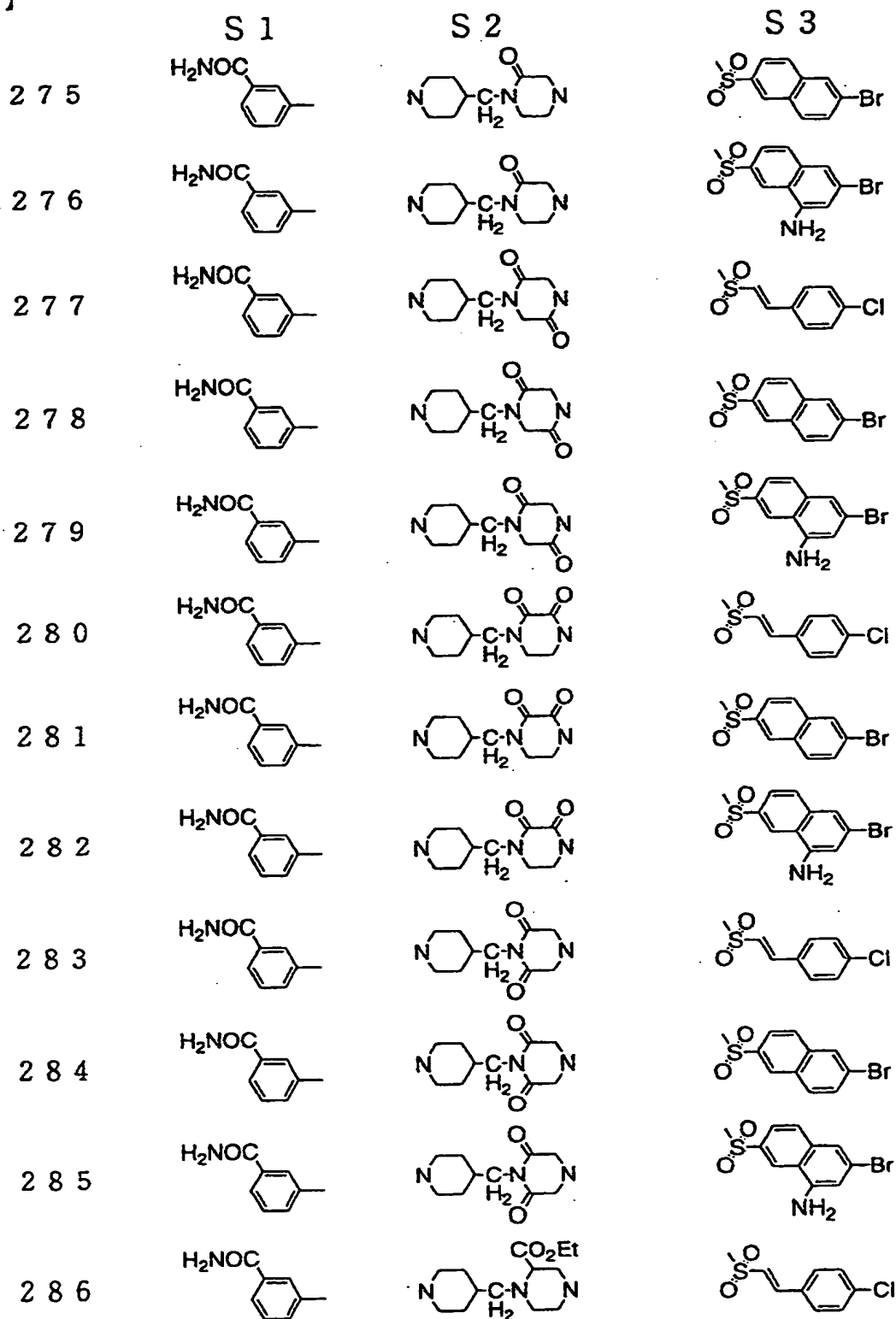
【図 2 2】



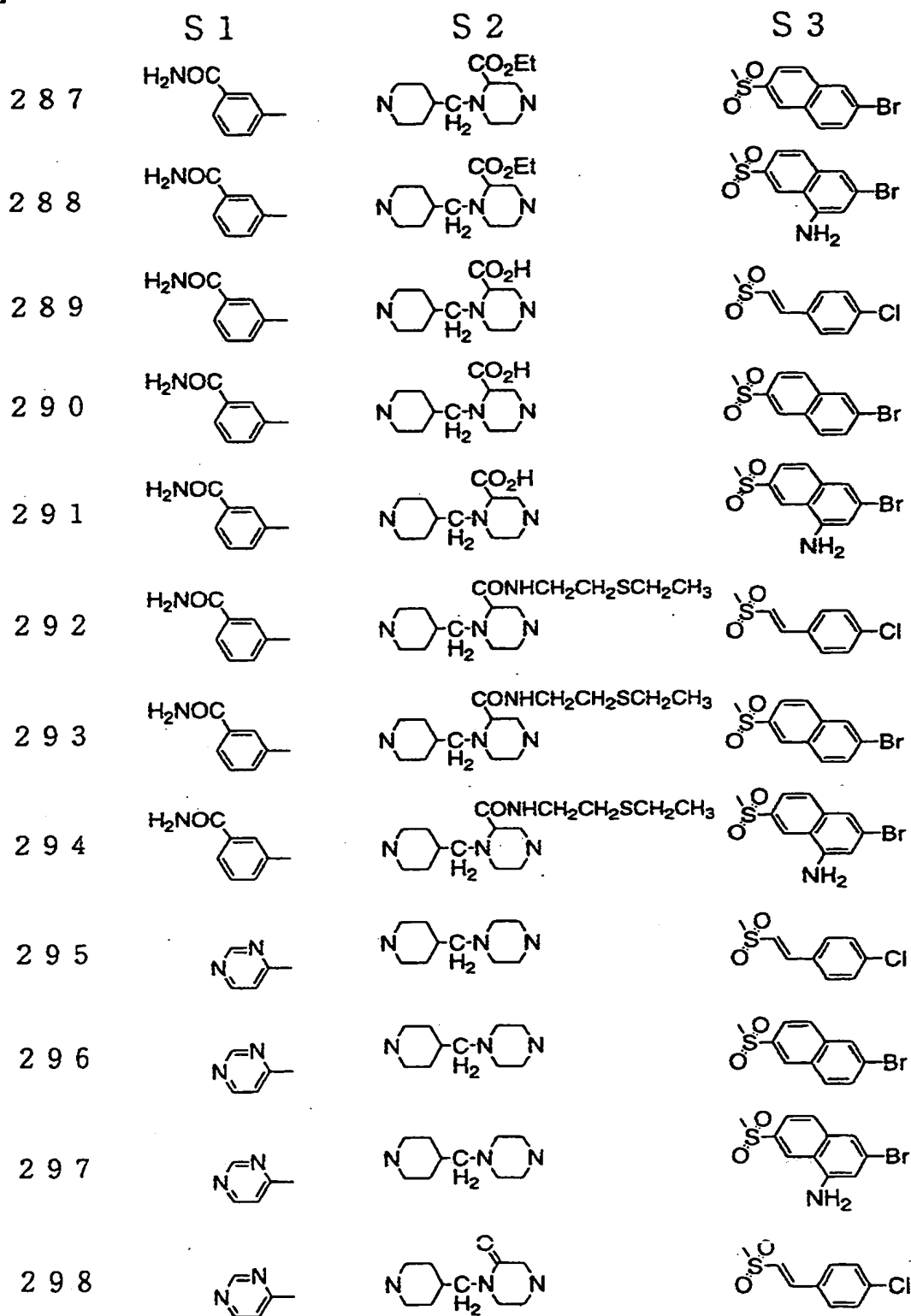
【图 23】



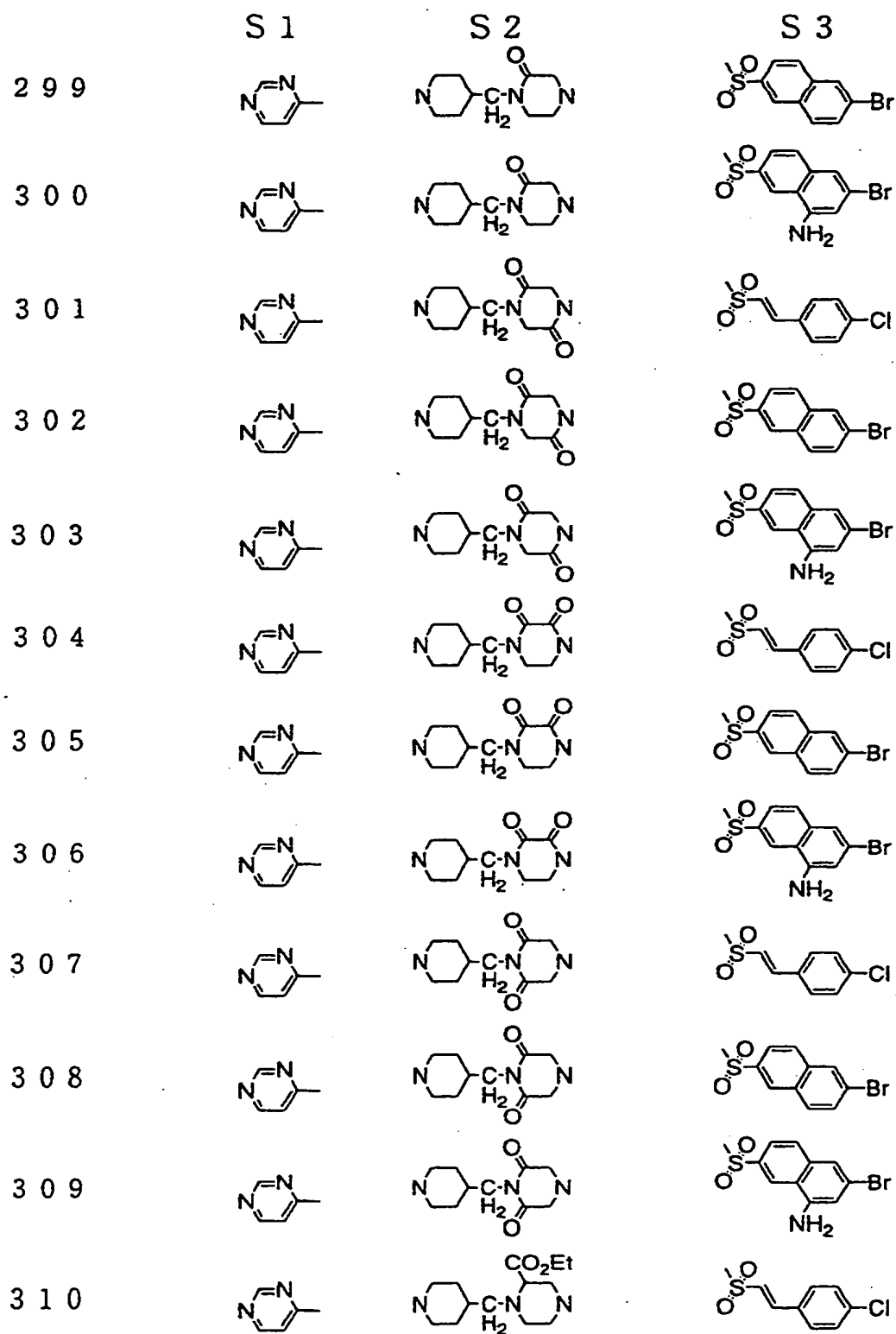
【図24】



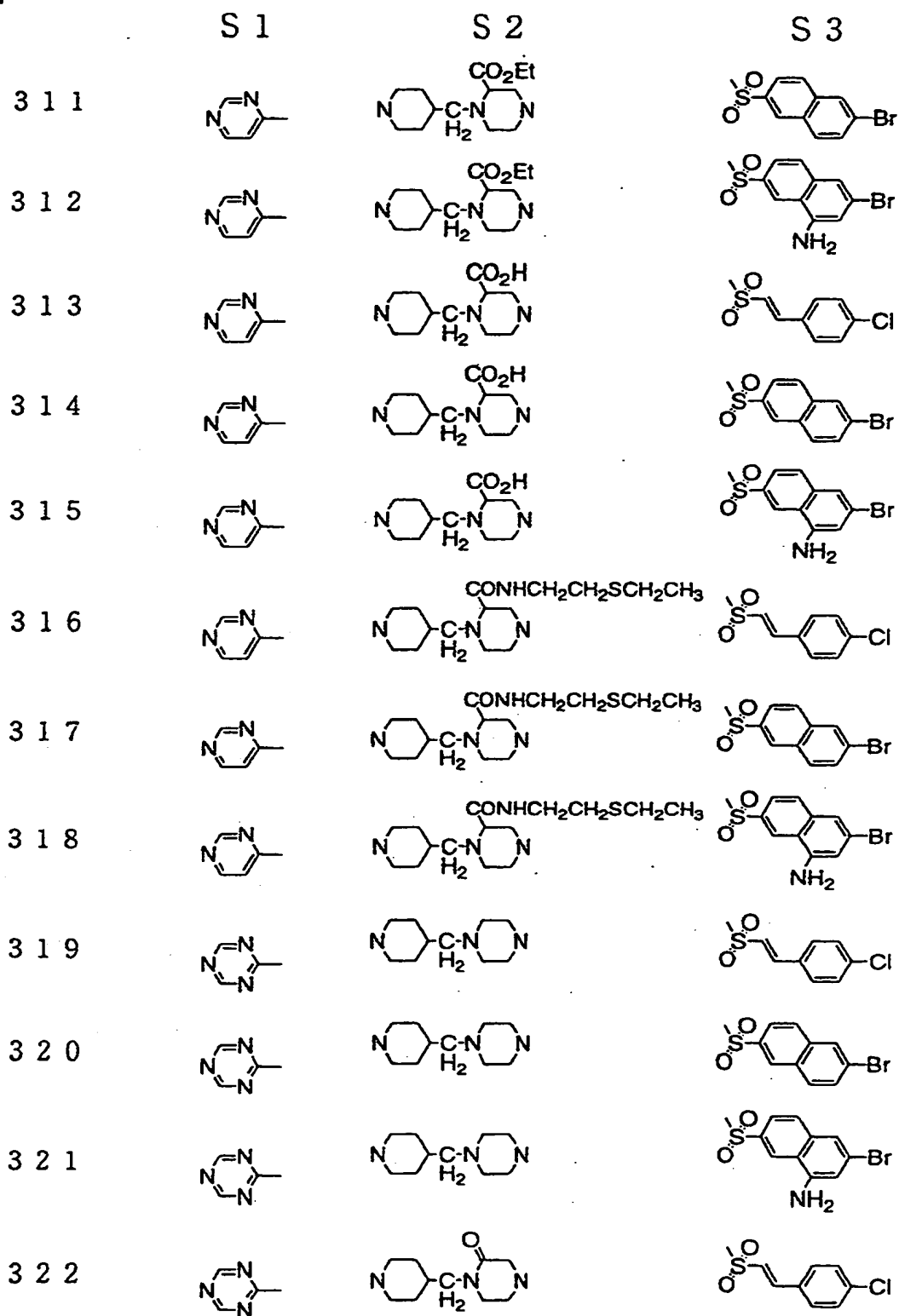
【图 25】



【図26】

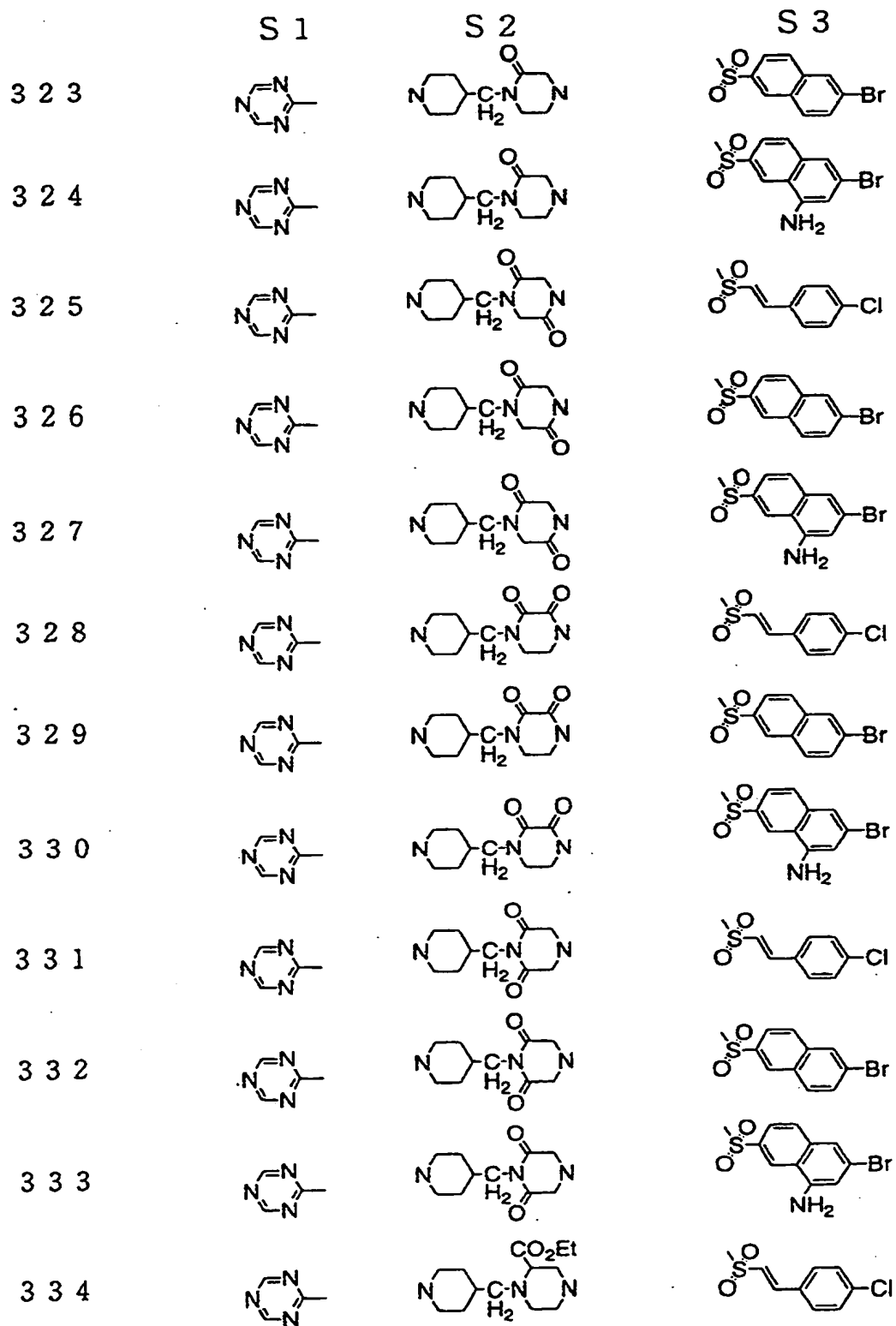


【図27】

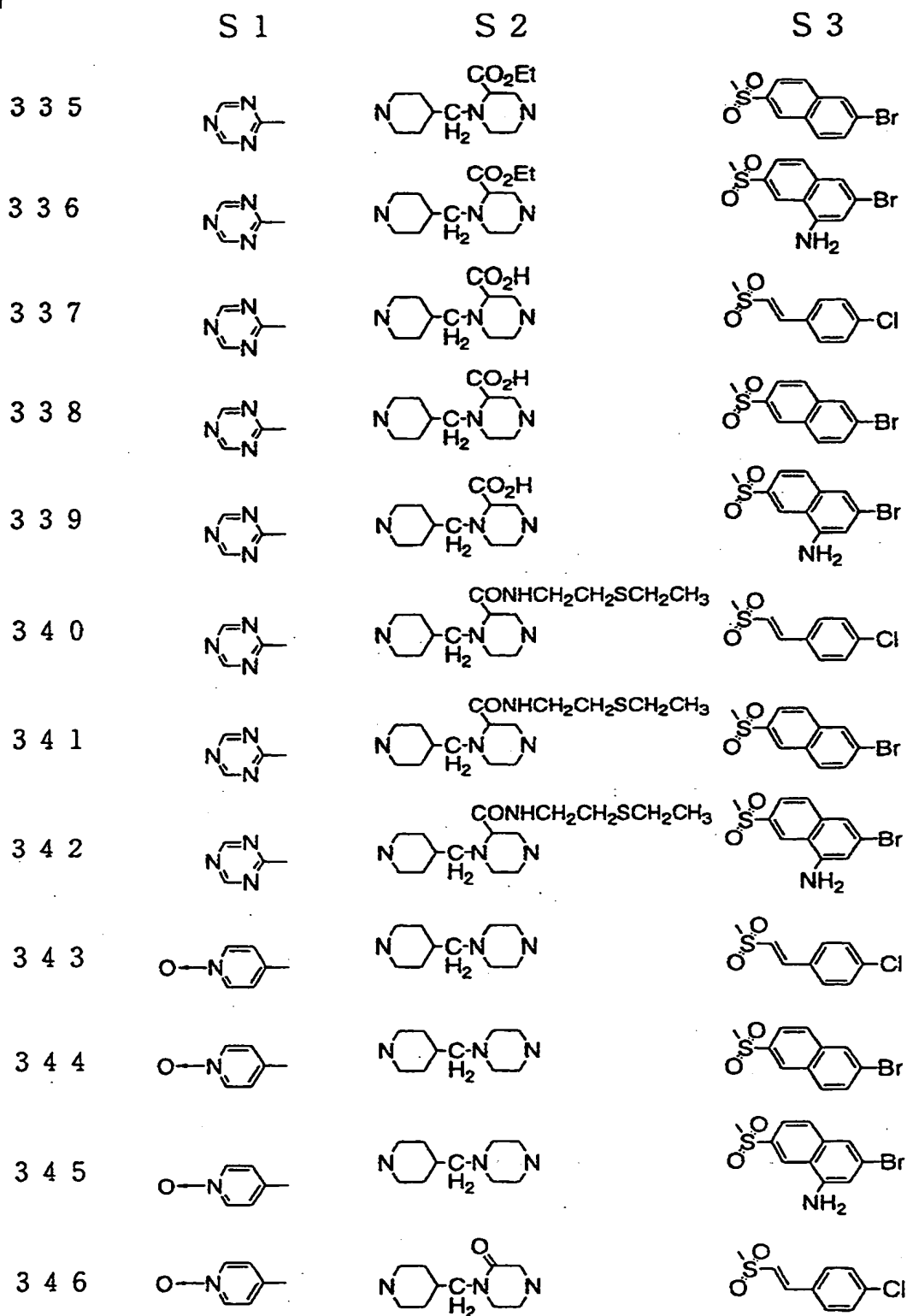




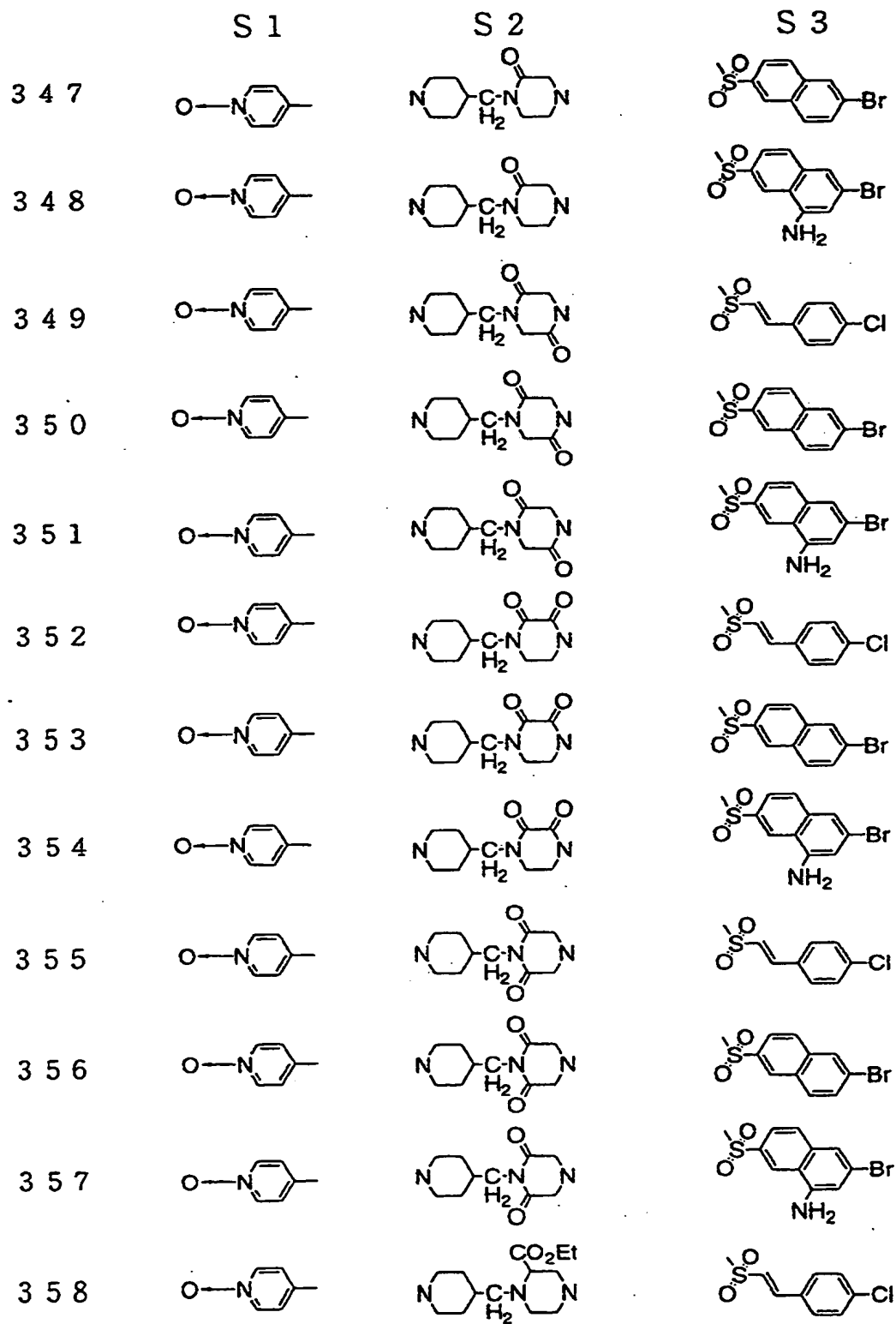
【図 28】



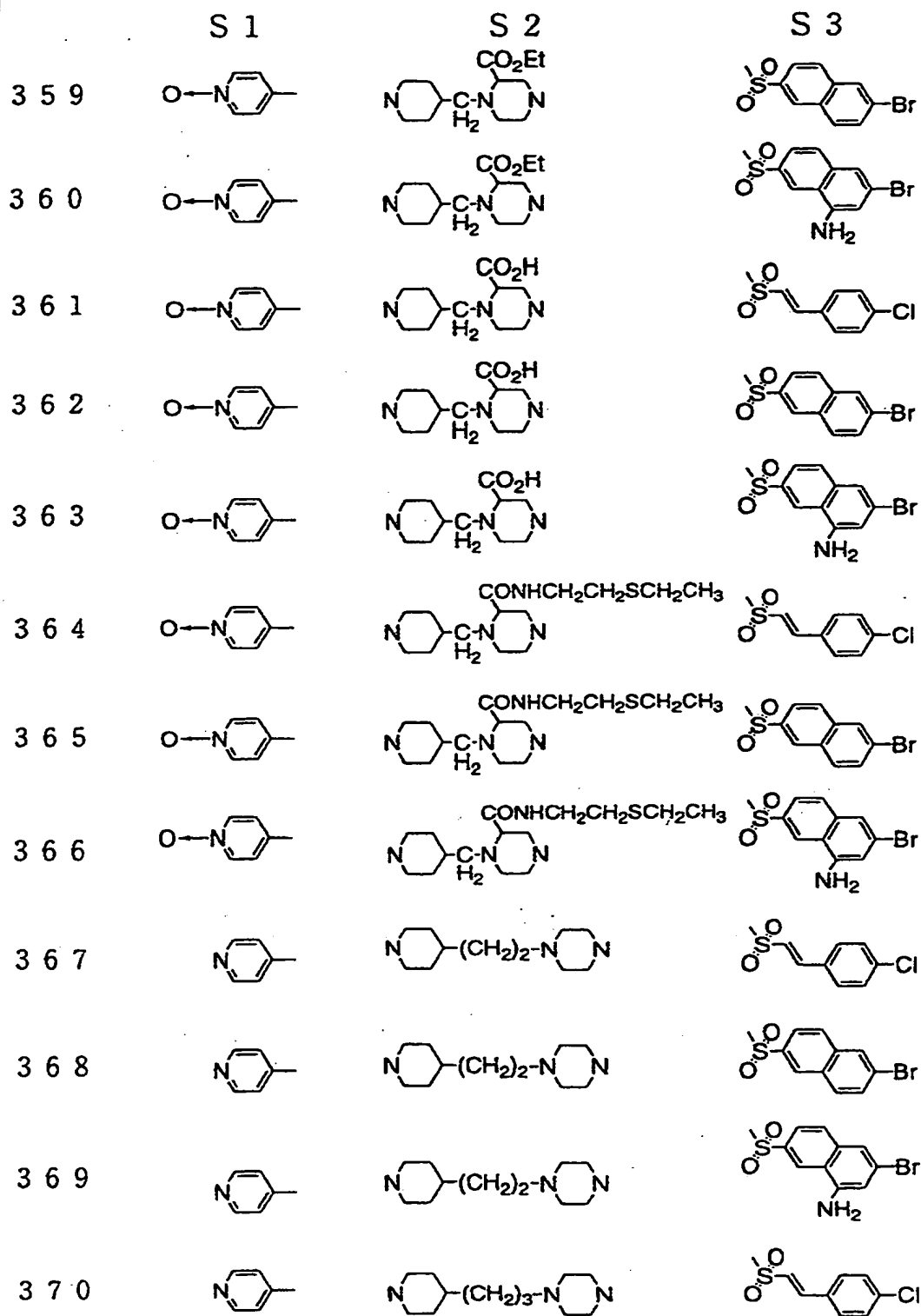
【图29】



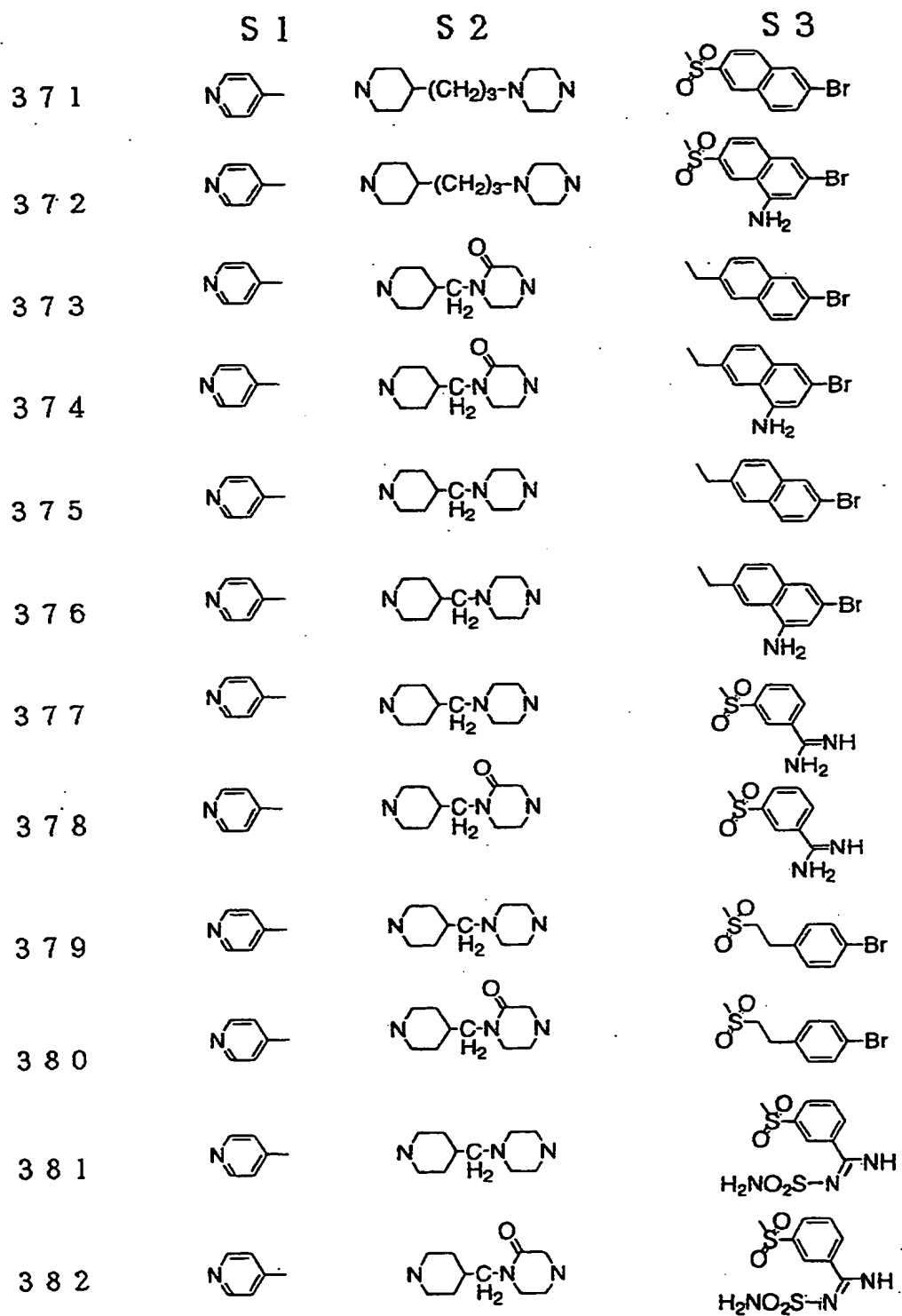
【図30】



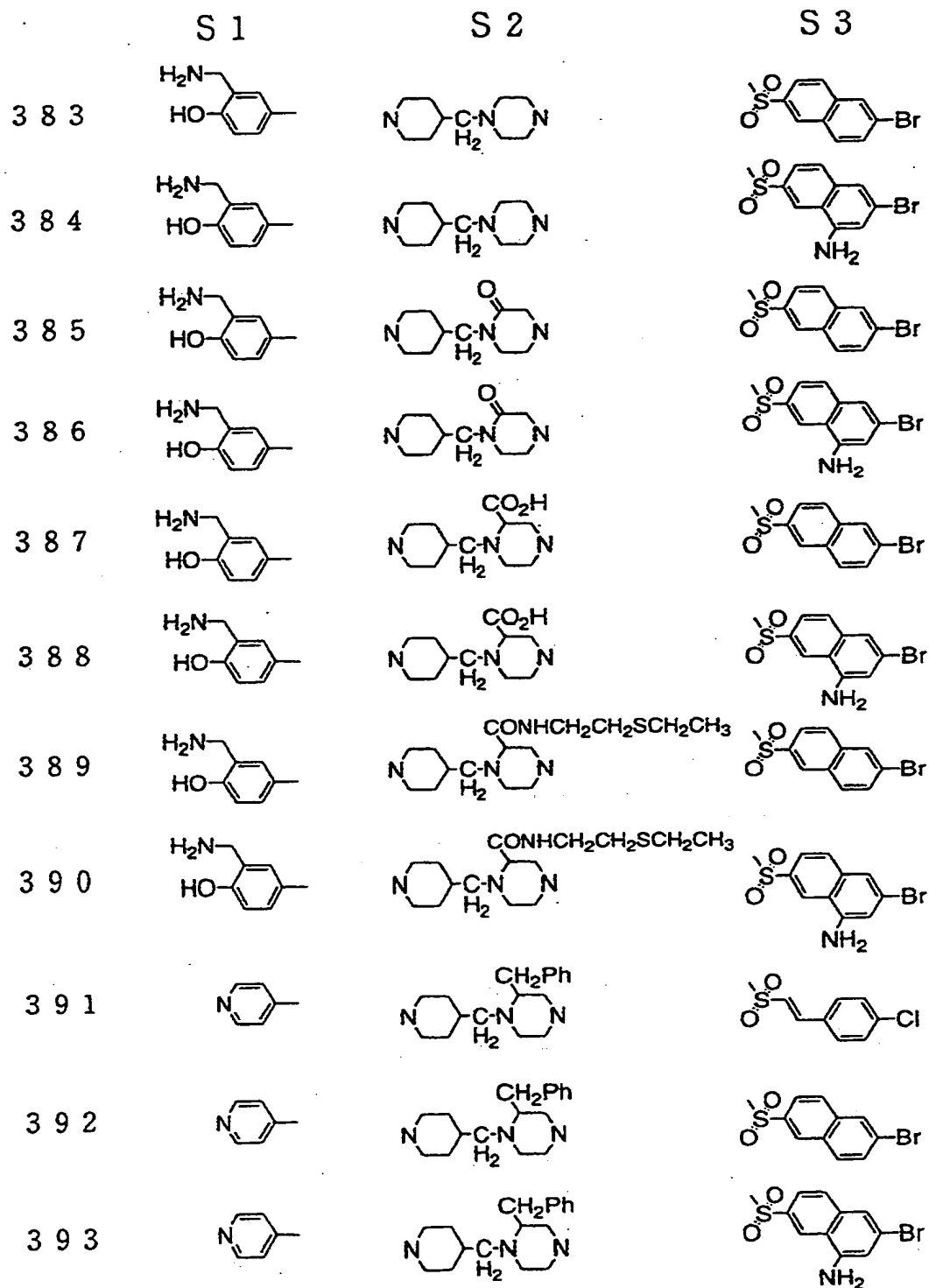
【图 3 1】



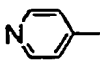
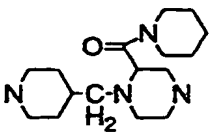
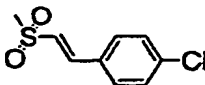
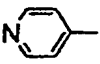
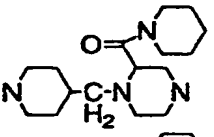
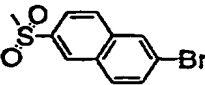
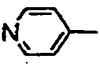
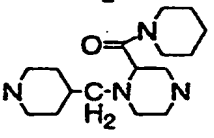
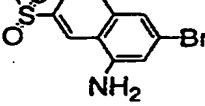
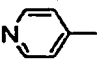
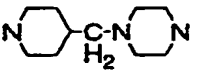
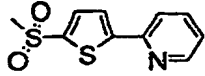
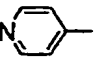
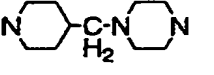
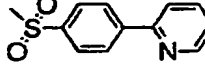
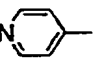
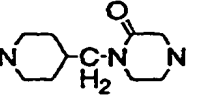
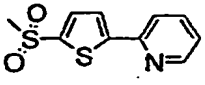
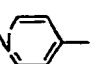
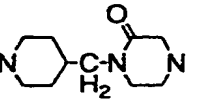
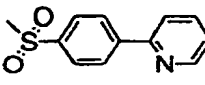
【図32】



【图 33】



【図34】

	S 1	S 2	S 3
394			
395			
396			
397			
398			
399			
400			
401	実施例番号3の化合物のメタンスルホン酸塩		
402	実施例番号23の化合物のメタンスルホン酸塩		

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 活性化血液凝固第X因子（F X a）の強力かつ特異的な阻害作用を有し、血栓又は栓塞によって引き起こされる疾病の予防及び／または治療に対して経口投与が可能で、出血傾向等の副作用が少なく臨床上使い勝手の良い新規化合物、それらの製造方法、その少なくとも1つを有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物の提供。

【解決手段】 新規な環状アミノ基を有する芳香族化合物により上記課題を解決する。

【選択図】 なし



【書類名】  
【訂正書類】

職権訂正データ  
特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】

000181147

【住所又は居所】

東京都新宿区四谷1丁目7番地

【氏名又は名称】

持田製薬株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100080159

【住所又は居所】

東京都千代田区岩本町3丁目2番2号 千代田岩本  
ビル4階

【氏名又は名称】

渡辺 望稔

【選任した代理人】

【識別番号】

100090217

【住所又は居所】

東京都千代田区岩本町3丁目2番2号 千代田岩本  
ビル4階

【氏名又は名称】

三和 晴子

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000181147]

1. 変更年月日	1990年 8月29日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都新宿区四谷1丁目7番地
氏 名	持田製薬株式会社